

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ezmekly 1 mg σκληρά καψάκια

Ezmekly 2 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ezmekly 1 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1 mg μιρδαμετινίμης.

Ezmekly 2 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 2 mg μιρδαμετινίμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Ezmekly 1 mg σκληρά καψάκια

Καψάκιο μεγέθους 3 (περίπου 16 mm × 6 mm) αποτελούμενο από αδιαφανές σώμα ανοιχτού πράσινου χρώματος και κάλυμμα με την ένδειξη «MIR 1 mg» τυπωμένη με λευκό μελάνι στο κάλυμμα.

Ezmekly 2 mg σκληρά καψάκια

Καψάκιο μεγέθους 1 (περίπου 19 mm × 7 mm) αποτελούμενο από λευκό αδιαφανές σώμα και μπλε-πράσινο αδιαφανές κάλυμμα με την ένδειξη «MIR 2 mg» τυπωμένη με λευκό μελάνι στο κάλυμμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ezmekly ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία συμπτωματικών, ανεγχείρητων πλεξοειδών νευροϊνωμάτων (PN) σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) ηλικίας 2 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Ezmekly θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με όγκους που σχετίζονται με NF1.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Ezmekly είναι 2 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA), δύο φορές ημερησίως (περίπου κάθε 12 ώρες) για τις πρώτες 21 ημέρες κάθε κύκλου 28 ημερών. Η μέγιστη δόση είναι 4 mg, δύο φορές ημερησίως (βλ. Πίνακα 1).

Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 2 έως <6 ετών και για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα τα καψάκια, το Ezmekly διατίθεται επίσης σε μορφή διασπειρόμενου δισκίου του 1 mg, το οποίο μπορεί να διασπαρεί σε νερό. Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς με BSA μικρότερη από 0,40 m² δεν έχει τεκμηριωθεί.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση με βάση την επιφάνεια σώματος

Επιφάνεια σώματος (BSA)	Συνιστώμενη δόση
0,40 έως 0,69 m ²	1 mg δύο φορές ημερησίως
0,70 έως 1,04 m ²	2 mg δύο φορές ημερησίως
1,05 έως 1,49 m ²	3 mg δύο φορές ημερησίως
≥ 1,50 m ²	4 mg δύο φορές ημερησίως

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με Ezmekly θα πρέπει να συνεχιστεί έως την εξέλιξη της PN ή την ανάπτυξη μη αποδεκτής τοξικότητας.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Ezmekly, δεν πρέπει να ληφθεί πρόσθετη δόση. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Έμετος

Εάν προκύψει έμετος μετά τη χορήγηση του Ezmekly, δεν πρέπει να ληφθεί πρόσθετη δόση. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει με την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Η αντιμετώπιση επεισοδίων εμέτου πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την κλινική ένδειξη, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αντιεμετικών φαρμάκων.

Προσαρμογές της δόσης

Μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή ή/και μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή του Ezmekly, ανάλογα με την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Οι συνιστώμενες μειώσεις δόσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν το Ezmekly μετά από μία μείωση της δόσης.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες μειώσεις της δόσης

Επιφάνεια σώματος (BSA)	Μειωμένη δόση	
	Πρωί	Απόγευμα
0,40 έως 0,69 m ²	1 mg μία φορά ημερησίως	
0,70 έως 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 έως 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Η διαχείριση των ασθενών σύμφωνα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας^a	Συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης για το Ezmekly
Οφθαλμική τοξικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	
Βαθμός ≤ 2	Συνεχίστε τη θεραπεία. Εξετάστε το ενδεχόμενο οφθαλμολογικών εξετάσεων κάθε 2 έως 4 εβδομάδες μέχρι να σημειωθεί βελτίωση.
Βαθμού ≥ 3	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Εάν επέλθει ανάρρωση εντός ≤ 14 ημερών, συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2). Εάν επέλθει ανάρρωση εντός >14 ημερών, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής.
Ασυμπτωματική αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED)	Συνεχίστε τη θεραπεία. Θα πρέπει να διεξάγεται οφθαλμολογική αξιολόγηση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την υποχώρηση.
Συμπτωματική RPED	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι την υποχώρηση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2).
Απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO)	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
Μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	
Ασυμπτωματική, απόλυτη μείωση του LVEF μικρότερη από 20% σε σχέση με την τιμή αναφοράς και LVEF μεγαλύτερη από το κατώτερο φυσιολογικό όριο	Συνεχίστε τη θεραπεία.
Ασυμπτωματική, απόλυτη μείωση του LVEF κατά 10% ή περισσότερο σε σχέση με την τιμή αναφοράς και LVEF μικρότερη από το κατώτερο φυσιολογικό όριο.	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2).
Για οποιαδήποτε απόλυτη μείωση του LVEF κατά 20% ή περισσότερο σε σχέση με την τιμή αναφοράς.	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
Δερματική τοξικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	
Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ή δερματίτιδα μη ομοιάζουσα με ακμή Βαθμού 1 ή 2	Συνεχίστε τη θεραπεία.
Μη ανεκτή δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ή δερματίτιδα μη ομοιάζουσα με ακμή Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2).
Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ή δερματίτιδα μη ομοιάζουσα με ακμή Βαθμού 3 ή Βαθμός 4	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2).
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)	
Μη ανεκτή Βαθμού 2 ή Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2).
Βαθμού 4	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2). Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής.

^a Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα (NCI CTCAE) έκδοση 5.0 του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω. Τα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Το Ezmekly δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCL} \geq 15$ έως $< 30 \text{ mL/min}$) ή σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) και, ως εκ τούτου, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δόση (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας [ολική χολερυθρίνη $> \text{ULN}$ έως $1,5 \times \text{ULN}$ ή ολική χολερυθρίνη $\leq \text{ULN}$ και $\text{AST} > \text{ULN}$], με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Το Ezmekly δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας και, ως εκ τούτου, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δόση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ezmekly σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Ezmekly προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα καψάκια μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα καψάκια Ezmekly πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με πόσιμο νερό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασώνται, να σπάζονται ή να ανοίγονται για να διασφαλιστεί η χορήγηση της πλήρους δόσης.

Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 2 έως < 6 ετών και για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα τα καψάκια, το Ezmekly διατίθεται επίσης σε μορφή διασπειρόμενου δισκίου του 1 mg, το οποίο μπορεί να διασπαρεί σε νερό. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ των διασπειρόμενων δισκίων Ezmekly για τον τρόπο χορήγησης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οφθαλμική τοξικότητα

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να αναφέρουν τυχόν νέες διαταραχές της όρασης. Η RVO (απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς) και η RPED (αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς) αναφέρθηκαν συχνά σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν Ezmekly σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8).

Απαιτείται πλήρης οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν την έναρξη της θεραπείας, σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και οποτεδήποτε ένας ασθενής αναφέρει νέες ή επιδεινούμενες διαταραχές της όρασης, όπως θάμβος οράσεως, σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Για οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία με μιρδαμετινίμη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και στη συνέχεια η δόση θα πρέπει να μειωθεί ή η θεραπεία να διακοπεί οριστικά ανάλογα με τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας. Σε περίπτωση διάγνωσης RVO, η θεραπεία με μιρδαμετινίμη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Σε περίπτωση διάγνωσης συμπτωματικής RPED, η θεραπεία με μιρδαμετινίμη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι την υποχώρηση και η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά τη συνέχιση της θεραπείας. Σε ασθενείς με διάγνωση RPED χωρίς μείωση της οπτικής οξύτητας, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί, αλλά θα πρέπει να διενεργείται οφθαλμολογική αξιολόγηση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την υποχώρηση. (βλ. παράγραφο 4.2).

Μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)

Ασυμπτωματική μείωση του LVEF $\geq 10\%$ από την αρχική τιμή παρατηρήθηκε στο 16% των ενηλίκων ασθενών και στο 27% των παιδιατρικών ασθενών στη μελέτη ReNeu. Όλες οι περιπτώσεις μείωσης του LVEF σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς στις κλινικές μελέτες ήταν ασυμπτωματικές (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με ιστορικό μειωμένου LVEF ή με κλάσμα εξώθησης αναφοράς κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) του ιδρύματος δεν έχουν μελετηθεί. Το LVEF θα πρέπει να αξιολογείται με ηχοκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη της θεραπείας για τον καθορισμό των τιμών αναφοράς, κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν κλάσμα εξώθησης πάνω από το LLN του ιδρύματος.

Η μείωση του LVEF μπορεί να αντιμετωπιστεί με προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Δερματική τοξικότητα

Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος (δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή και μη ομοιάζοντα με ακμή εξανθήματα), ξηρού δέρματος, κνησμού, εκζέματος και αλλαγών στην τρίχα έχουν αναφερθεί στη μελέτη ReNeu (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να επικοινωνήσουν με τον ιατρό ή τον νοσηλευτή τους εάν παρουσιάσουν οποιοδήποτε δερματικές αντιδράσεις. Υποστηρικτική φροντίδα, π.χ. η χρήση μαλακτικών κρεμών, θα πρέπει να ξεκινά με τα πρώτα σημεία δερματικής τοξικότητας. Η θεραπεία με μιρδαμετινίμη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά, η δόση θα πρέπει να μειωθεί ή η θεραπεία να διακοπεί οριστικά ανάλογα τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας (βλ. παράγραφο 4.2).

Κίνδυνος καρκινογένεσης

Ένας πιθανός κίνδυνος καρκινογένεσης στον άνθρωπο δεν μπορεί να αποκλειστεί εντός του εύρους κλινικής έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας/αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Η μιρδαμετινίμη δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6). Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες ασθενείς (με αναπαραγωγική ικανότητα) θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.2).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της μιρδαμετινίμης

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η μιρδαμετινίμη μεταβολίζεται από πολλαπλά ένζυμα γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) και καρβοξυλεστέρα (CES). Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση ενός ισχυρού επαγωγέα και αναστολέα αυτών των ενζύμων. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η μιρδαμετινίμη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι είτε επάγουν είτε αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα: προβενεσίδη, δικλοφενάκη (αναστολείς UGT), ριφαμπικίνη (επαγωγέας UGT) (βλ. παράγραφο 5.2).

Επιδράσεις της μιρδαμετινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η επίδραση της μιρδαμετινίμης στην έκθεση σε ορμονικά αντισυλληπτικά με συστηματική δράση δεν έχει αξιολογηθεί. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται η χρήση μιας πρόσθετης μεθόδου φραγμού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν από στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).

Επιδράσεις των παραγόντων μείωσης του γαστρικού οξέος στη μιρδαμετινίμη

Ο συνδυασμός της μιρδαμετινίμης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, αντιόξινα ή ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικός, καθώς η μιρδαμετινίμη δεν παρουσιάζει διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH. Το Ezmekly μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με παράγοντες τροποποίησης του γαστρικού pH (δηλ. ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) χωρίς περιορισμούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας/αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να συμβουλευούνται ότι το Ezmekly μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και να αποφεύγουν να μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν το Ezmekly. Συνιστάται να διενεργείται τεστ κύησης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Τόσο οι γυναίκες όσο και οι άνδρες ασθενείς (σε αναπαραγωγική ηλικία) θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες και 3 μήνες, αντίστοιχα, μετά την τελευταία δόση. Η επίδραση της μιρδαμετινίμης στην έκθεση σε ορμονικά αντισυλληπτικά με συστηματική δράση δεν έχει αξιολογηθεί, επομένως θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που χρησιμοποιούν τέτοια αντισυλληπτικά να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μιρδαμετινίμης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Ezmekly δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Εάν μια γυναίκα ασθενής ή μια γυναίκα σύντροφος ενός άνδρα ασθενούς που λαμβάνει Ezmekly μείνει έγκυος, θα πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μιρδαμετινίμη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί, επομένως ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ezmekly και δεν πρέπει να συνεχίζεται για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, το Ezmekly μπορεί να βλάψει τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα. Η αναστρεψιμότητα των επιδράσεων στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα στα ζώα είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της μιρδαμετινίμης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ezmekly μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιρδαμετινίμη έχουν αναφερθεί κόπωση και θάμβος οράσεως (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στον ενήλικο πληθυσμό ασθενών με NF1, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ήταν δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή (83%), διάρροια (55%), ναυτία (55%), αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος (47%), μυοσκελετικό άλγος (41%), έμετος (37%) και κόπωση (36%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή σε πάνω από 1 ενήλικα ασθενή ήταν η δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, η διάρροια, η ναυτία, το εξάνθημα και ο έμετος. Αναφέρθηκαν οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: κοιλιακό άλγος (3%), μυοσκελετικό άλγος (1,3%) και απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (1,3%).

Στον παιδιατρικό πληθυσμό ασθενών με NF1, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ήταν αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος (59%), διάρροια (53%), δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή (43%), μυοσκελετικό άλγος (41%), κοιλιακό άλγος (40%), έμετος (40%) και κεφαλαλγία (36%). Αναφέρθηκε η ακόλουθη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια: μυοσκελετικό άλγος (1,7%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφάλειας της μιρδαμετινίμης προσδιορίστηκε μετά την αξιολόγηση ενός συνδυασμένου πληθυσμού ασφάλειας 75 ενηλίκων και 58 παιδιατρικών ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση 2 mg/m² δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 21 ημέρες κάθε κύκλου 28 ημερών. Αυτός ο πληθυσμός ασθενών περιλάμβανε 114 ασθενείς (58 ενήλικες ασθενείς, 56 παιδιατρικοί ασθενείς) στη μελέτη ReNeu (το βασικό σύνολο δεδομένων) και 19 ασθενείς (17 ενήλικες ασθενείς, 2 παιδιατρικοί ασθενείς) στη μελέτη NF-106.

Στον πληθυσμό ενηλίκων ασθενών (N = 75), η διάμεση συνολική διάρκεια της θεραπείας με μιρδαμετινίμη ήταν 18,7 μήνες (εύρος: 0,4 έως 45,6 μηνών).

Στον παιδιατρικό πληθυσμό ασθενών (N = 58, συμπεριλαμβανομένων 32 ασθενών ηλικίας ≥ 2 έως 11 ετών), η διάμεση συνολική διάρκεια της θεραπείας με μιρδαμετινίμη ήταν 21,9 μήνες (εύρος: 1,6 έως 40,1 μηνών).

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στον πληθυσμό ασφάλειας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) κατά MedDRA. Εντός κάθε SOC, οι προτιμώμενοι όροι ταξινομούνται κατά φθίνουσα συχνότητα και στη συνέχεια κατά φθίνουσα σοβαρότητα. Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$).

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον πληθυσμό ασφαλείας

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όρος κατά MedDRA	Πληθυσμός ενήλικων ασθενών (N=75)		Πληθυσμός παιδιατρικών ασθενών (N=58)	
		Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE	Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Παρωνυχία	Συχνές (3%)	-	Πολύ συχνές (33%)	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές (16%)	Συχνές (1%)	Πολύ συχνές (36%)	Συχνές (2%)
Διαταραχές του οφθαλμού	Θάμβος οράσεως	Συχνές (9%)	-	Συχνές (7%)	-
	Απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς	Συχνές (3%)	Συχνές (1%)	-	-
	RPED (αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς)	Συχνές (1%)	-	-	-
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές (55%)	-	Πολύ συχνές (53%)	Συχνές (5%)
	Ναυτία	Πολύ συχνές (55%)	-	Πολύ συχνές (29%)	-
	Έμετος	Πολύ συχνές (37%)	-	Πολύ συχνές (40%)	-
	Κοιλιακό άλγος ^α	Πολύ συχνές (20%)	Συχνές (4%)	Πολύ συχνές (40%)	Συχνές (3%)
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές (19%)	-	Πολύ συχνές (10%)	-
	Ξηρό στόμα	Συχνές (7%)	-	-	-
	Στοματίτιδα ^β	Συχνές (5%)	-	Πολύ συχνές (19%)	-

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όρος κατά MedDRA	Πληθυσμός ενήλικων ασθενών (N=75)		Πληθυσμός παιδιατρικών ασθενών (N=58)	
		Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE	Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή	Πολύ συχνές (83%)	Συχνές (7%)	Πολύ συχνές (43%)	Συχνές (2%)
	Εξάνθημα ^γ	Πολύ συχνές (17%)	Συχνές (1%)	Πολύ συχνές (33%)	Συχνές (2%)
	Ξηρό δέρμα	Πολύ συχνές (13%)	-	Πολύ συχνές (17%)	-
	Αλωπεκία	Πολύ συχνές (12%)	-	Πολύ συχνές (14%)	-
	Κνησμός	Πολύ συχνές (13%)	-	Πολύ συχνές (12%)	-
	Έκζεμα	Συχνές (3%)	-	Πολύ συχνές (14%)	-
	Αλλαγές στο χρώμα των τριχών	Συχνές (1%)	-	Πολύ συχνές (12%)	-
	Υφή τριχών μη φυσιολογική	Συχνές (1%)	-	Συχνές (5%)	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικό άλγος ^δ	Πολύ συχνές (41%)	Συχνές (7%)	Πολύ συχνές (41%)	Συχνές (2%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές (36%)	Συχνές (1%)	Πολύ συχνές (12%)	-
	Οίδημα περιφερικό ^ε	Πολύ συχνές (12%)	-	Συχνές (5%)	-
Διερευνήσεις	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	Πολύ συχνές (47%)	Συχνές (3%)	Πολύ συχνές (59%)	Συχνές (5%)
	Αυξημένη AST	Πολύ συχνές (16%)	-	Συχνές (9%)	-
	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Πολύ συχνές (14%)	-	Πολύ συχνές (24%)	-

Κατηγορία/οργάνικό σύστημα κατά MedDRA	Όρος κατά MedDRA	Πληθυσμός ενηλίκων ασθενών (N=75)		Πληθυσμός παιδιατρικών ασθενών (N=58)	
		Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE	Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE
	Μείωση του κλάσματος εξώθησης	Πολύ συχνές (12%)	-	Πολύ συχνές (26%)	Συχνές (2%)
	Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	Συχνές (8%)	Συχνές (1%)	Πολύ συχνές (30%)	Πολύ συχνές (11%)
	Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων	Συχνές (7%)	-	Πολύ συχνές (39%)	-
	Αυξημένη ALT	Συχνές (7%)	-	Πολύ συχνές (21%)	-

^a Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος και άλγος άνω κοιλιακής χώρας.

^b Η στοματίτιδα περιλαμβάνει στοματίτιδα, εξέλκωση στόματος, αφρώδες έλκος.

^γ Το εξάνθημα περιλαμβάνει εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα φυλκταινώδες, ερυθματώδες εξάνθημα, εξάνθημα βλατιδώδες, αποφολιδωτικό εξάνθημα, βλατίδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κνησιμώδες.

^δ Το μυοσκελετικό άλγος περιλαμβάνει μυοσκελετικό άλγος, μυαλγία, άλγος σε άκρο, πόνο σε ράχη, μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, αυχεναλγία, μη καρδιακό πόνο του θώρακα, αρθραλγία, πόνο στα οστά. Το οίδημα περιφερικό περιλαμβάνει οίδημα περιφερικό, πρήξιμο περιφερικό.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οφθαλμική τοξικότητα

Στη μελέτη ReNeu, απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO) παρατηρήθηκε στο 3% των ενηλίκων ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της RVO Βαθμού 3 στο 1,7% των ασθενών, γεγονός που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή. Ασυμπτωματική αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED) Βαθμού 1 εμφανίστηκε στο 1,7% των ασθενών και αντιμετωπίστηκε χωρίς τροποποίηση της δόσης. Θάμβος οράσεως αναφέρθηκε από το 12% των ενηλίκων ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση οφθαλμικής τοξικότητας σε ενήλικες ήταν 147 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρηση ήταν 267 ημέρες. Σε αυτούς τους ενήλικες, το 38% των ασθενών ανέφερε υποχώρηση της οφθαλμικής τοξικότητας, ενώ το 25% ανέφερε υποχώρηση των συμβάντων με επακόλουθα.

Όραση θαμπή αναφέρθηκε από το 7% των παιδιατρικών ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση όρασης θαμπής ήταν 161 ημέρες σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρηση ήταν 29 ημέρες. Όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς ανέφεραν υποχώρηση των συμβάντων όρασης θαμπής (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)

Στη μελέτη ReNeu, αναφέρθηκε ασυμπτωματική μείωση του LVEF στο 16% των ενηλίκων. Από αυτούς τους ασθενείς, μόνο ένας ανέφερε LVEF < 50%, γεγονός που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας και στη συνέχεια σε επαναφορά στις φυσιολογικές τιμές. Από τους υπόλοιπους ενήλικες ασθενείς με μείωση του LVEF, σε πέντε ασθενείς διακόπηκε προσωρινά η δόση και σε έναν η δόση

μειώθηκε. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση μείωσης του LVEF σε ενήλικες ήταν 70 ημέρες. Η μείωση του LVEF υποχώρησε στο 89% των ενηλίκων ασθενών.

Στη μελέτη ReNeu, αναφέρθηκε ασυμπτωματική μείωση του LVEF στο 27% των παιδιατρικών ασθενών. Από αυτούς τους ασθενείς, ένας ανέφερε LVEF < 50%, το οποίο επανήλθε στις φυσιολογικές τιμές χωρίς τροποποίηση της δόσης. Ένας ασθενής είχε μειωμένο LVEF Βαθμού 3 που υποχώρησε χωρίς τροποποίηση της δόσης και σε έναν άλλο ασθενή με μειωμένο LVEF Βαθμού 2, η δόση διακόπηκε προσωρινά. Τα συμβάντα μειωμένου LVEF στους υπόλοιπους 12 ασθενείς ήταν Βαθμού 2 και δεν ελήφθη καμία ενέργεια όσον αφορά τη θεραπεία της μελέτης ως απόκριση σε οποιοδήποτε από αυτά τα συμβάντα. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση μειωμένου LVEF σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 132 ημέρες. Η μείωση του LVEF υποχώρησε στο 67% των παιδιατρικών ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δερματική τοξικότητα

Στη μελέτη ReNeu, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή και μη ομοιάζοντα με ακμή εξανθήματα εμφανίστηκαν στο 90% των ενηλίκων ασθενών. Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή Βαθμού 3 και άλλα εξανθήματα εμφανίστηκαν στο 9% και το 1,7% των ενηλίκων ασθενών, αντίστοιχα. Τα εξανθήματα είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας στο 10% των ενηλίκων και τη μείωση της δόσης στο 10% των ενηλίκων. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση εξανθήματος ήταν 9 ημέρες σε ενήλικες ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρηση ήταν 115 ημέρες. Σε αυτούς τους ενήλικες ασθενείς, οι 33 (64%) ανέφεραν υποχώρηση των εξανθημάτων τους, οι 3 (6%) ανέφεραν υποχώρηση με επακόλουθα και οι 8 (15%) ανέφεραν ότι τα εξανθήματά τους υποχωρούσαν.

Στη μελέτη ReNeu, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή και μη ομοιάζοντα με ακμή εξανθήματα εμφανίστηκαν στο 70% των παιδιατρικών ασθενών. Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή Βαθμού 3 και μη ομοιάζοντα με ακμή εξανθήματα εμφανίστηκαν στο 1,8% και 1,8%, αντίστοιχα. Τα εξανθήματα είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας στο 4% των παιδιατρικών ασθενών και τη μείωση της δόσης στο 4% των παιδιατρικών ασθενών. Η ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα εμφανίστηκε με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών, ενώ άλλα εξανθήματα εμφανίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 11 ετών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση εξανθήματος σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 15 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρηση ήταν 155 ημέρες. Σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, οι 27 (69%) ανέφεραν υποχώρηση των εξανθημάτων τους και οι 3 (8%) ανέφεραν ότι τα εξανθήματά τους υποχωρούσαν (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μυοσκελετικό άλγος

Στη μελέτη ReNeu, μυοσκελετικό άλγος (συμπεριλαμβανομένων του μυοσκελετικού άλγους, της μυαλγίας, του άλγους σε άκρο, του πόνου σε ράχη, του μυοσκελετικού πόνου του θώρακα, της αυχεναλγίας, του μη καρδιακού πόνου στο στήθος, της αρθραλγίας και του πόνου στα οστά) αναφέρθηκε από το 41% των ενηλίκων και το 41% των παιδιατρικών ασθενών. Οι συγχρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές αγωγές που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία του μυοσκελετικού άλγους περιλάμβαναν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, μη οπιοειδή αναλγητικά και γλυκοκορτικοειδή. Η διαχείριση του μυοσκελετικού άλγους πρέπει να πραγματοποιείται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Αυξημένη AST και ALT

Στη μελέτη ReNeu, παρατηρήθηκαν εργαστηριακές μετατοπίσεις της αυξημένης ALT στο 9% των ενηλίκων και στο 21% των παιδιατρικών ασθενών. Εργαστηριακές μετατοπίσεις της αυξημένης AST παρατηρήθηκαν στο 18% των ενηλίκων και στο 9% των παιδιατρικών ασθενών. Όλα τα συμβάντα ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας χωρίς την αναφορά συμβάντων Βαθμού 3. Η αυξημένη ALT και AST δεν οδήγησε σε καμία οριστική διακοπή, μείωσή της δόσης ή προσωρινή διακοπή. Οι αυξήσεις της ALT και της AST πρέπει να παρακολουθούνται και να διαχειρίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να αντιμετωπίζονται υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση, όπως απαιτείται. Η αιμοκάθαρση είναι αναποτελεσματική στη θεραπεία της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνο (MEK), κωδικός ATC: L01EE05

Μηχανισμός δράσης

Η μιρδαμετινίμη είναι ένας εκλεκτικός, μη ανταγωνιστικός αναστολέας των πρωτεϊνικών κινάσων 1 και 2 που ενεργοποιούνται από μιτογόνο (MEK1/2). Η μιρδαμετινίμη αναστέλλει τη δραστηριότητα του MEK και το μονοπάτι σαρκώματος αρουαίου (RAS)-ταχέως επιταχυνόμενου ινοσαρκώματος (RAF)-MEK. Ως εκ τούτου, η αναστολή του MEK αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων στα οποία ενεργοποιείται το μονοπάτι RAF-MEK-εξωκυτταρικά σχετιζόμενη κινάση (ERK).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της μιρδαμετινίμης αξιολογήθηκε σε 114 ασθενείς στη μελέτη ReNeu, μια πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης, μονού σκέλους μελέτη Φάσης 2 σε ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών με συμπτωματικά ανεγχείρητα PN με NF1 που προκαλούν σημαντική νοσηρότητα. Ως ανεγχείρητο PN ορίστηκε το PN που δεν μπορεί να αφαιρεθεί πλήρως χειρουργικά χωρίς κίνδυνο σημαντικής νοσηρότητας λόγω περικύκλωσης ζωτικών δομών ή εγγύτητας σε ζωτικές δομές, διηθητικής φύσης ή υψηλής αγγείωσης του PN. Οι ασθενείς έλαβαν Ezmekly 2 mg/m² από στόματος δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 21 ημέρες κάθε κύκλου 28 ημερών μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά 58 ενήλικες ασθενείς έλαβαν Ezmekly. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 34,5 έτη (εύρος 18 έως 69 έτη). Το 85% ήταν Καυκάσιοι, το 64% ήταν γυναίκες και το 3,4% ήταν άνω των 65 ετών. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς (53%) είχαν εξελισσόμενο PN κατά την ένταξη στη μελέτη, το 48% είχε όγκο κεφαλής και τραχήλου και το 69% είχε υποβληθεί σε προηγούμενη χειρουργική επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς είχαν σημαντικές νοσηρότητες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες νοσηρότητες ήταν το άλγος (90%), η παραμόρφωση ή η μείζων παραμόρφωση (52%) και η κινητική δυσλειτουργία (40%).

Συνολικά 56 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν Ezmekly: Το 57% ήταν ηλικίας από 2 έως 11 ετών και το 43% ήταν ηλικίας από 12 έως 17 ετών. Η διάμεση ηλικία ήταν 10,0 έτη (εύρος 2 έως 17 έτη), το 66% ήταν Καυκάσιοι και το 54% ήταν κορίτσια. Οι μισοί από τους συμμετέχοντες (50%) είχαν όγκο κεφαλής και τραχήλου, οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν εξελισσόμενο PN κατά την ένταξη στη μελέτη (63%) και το 36% είχε υποβληθεί σε προηγούμενη χειρουργική επέμβαση. Η πλειοψηφία των ασθενών (96%) είχε σημαντικές νοσηρότητες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες νοσηρότητες ήταν άλγος (70%), παραμόρφωση ή μείζων παραμόρφωση (50%) και κινητική δυσλειτουργία (27%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), το οποίο ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με πλήρη ανταπόκριση (εξαφάνιση του στοχευόμενου PN) ή επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση ($\geq 20\%$ μείωση στον όγκο του PN, επιβεβαιωμένη σε διαδοχικές αξιολογήσεις του όγκου, περίπου κάθε τέσσερις κύκλους εντός 2-6 μηνών κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας 24 κύκλων). Η κατάσταση ανταπόκρισης του όγκου αξιολογήθηκε μέσω τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής ανασκόπησης (BICR), περίπου κάθε τέσσερις κύκλους χρησιμοποιώντας ανάλυση ογκομετρικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης στη Νευροϊνωμάτωση και τη Σβαννωμάτωση (REiNS) με δύο διαδοχικές αξιολογήσεις της μερικής ή πλήρους ανταπόκρισης μέσω BICR εντός 2-6 μηνών κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας 24 κύκλων.

Ένας δευτερεύων στόχος αποτελεσματικότητας ήταν ο προσδιορισμός της διάρκειας της ανταπόκρισης για τους ασθενείς που πέτυχαν επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση.

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα παρέχονται στον Πίνακα 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ανταπόκρισης ήταν 7,8 μήνες (εύρος: 4,0 μήνες έως 19,0 μήνες) για την κοόρτη ενηλίκων και 7,9 μήνες (εύρος: 4,1 μήνες έως 18,8 μήνες) για την παιδιατρική κοόρτη. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης δεν επιτεύχθηκε για καμία από τις δύο κοόρτες.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη ReNeu

	Ενήλικες ασθενείς (N=58)	Παιδιατρικοί ασθενείς (N=56)
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης βάσει της μελέτης REiNS σύμφωνα με τα κριτήρια BICR^{α, β} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^γ	(29, 55)	(38, 65)
Επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση, n (%)	0	0
Επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Διάρκεια ανταπόκρισης		
DoR ≥ 12 μήνες ^δ	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 μήνες ^δ	12 (50%)	14 (48%)

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, BICR = τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση, REiNS = Αξιολόγηση Ανταπόκρισης στη Νευροϊνωμάτωση και τη Σβαννωμάτωση, DoR = διάρκεια ανταπόκρισης

^α Η επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση ορίστηκε ως δύο διαδοχικές αξιολογήσεις μερικής ή πλήρους ανταπόκρισης που αξιολογήθηκαν μέσω μιας BICR εντός 2-6 μηνών κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας 24 κύκλων.

^β Οι ασθενείς που δεν είχαν αξιολόγηση MRI αναφοράς ή επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση αντιμετωπίστηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι.

^γ Λαμβάνεται με τη χρήση της προσέγγισης Clopper-Pearson.

^δ Η διάρκεια της ανταπόκρισης (δεδομένα αποκοπής, Ιούνιος 2024) αξιολογήθηκε με τη χρήση της προσέγγισης Kaplan-Meier.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της μιρδαμετινίμης μελετήθηκε σε υγιή άτομα, σε ασθενείς με NF1-PN και σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο.

Απορρόφηση

Μετά από πολλαπλές από στόματος δόσεις 2 mg/m², δύο φορές ημερησίως, οι γεωμετρικοί μέσοι όροι [γεωμετρικός ποσοστιαίος συντελεστής μεταβλητότητας % (CV)] C_{max} και AUC_{last} σε ενήλικες συμμετέχοντες με NF1-PN ήταν 188 (52%) ng/mL και 431 (43%) ng × h/mL, αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση από στόματος, η μιρδαμετινίμη παρήγαγε μέγιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα (T_{max}) περίπου μία ώρα μετά τη δόση.

Επίδραση της τροφής

Σε υγιείς ενήλικες, μετά από εφάπαξ δόση 20 mg, η συγχορήγηση της μιρδαμετινίμης με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και θερμίδες είχε ως αποτέλεσμα 43% χαμηλότερη C_{max}, ενώ η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά (η AUC_{inf} μειώθηκε κατά 7%). Ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης (T_{max}) καθυστέρησε κατά περίπου 3 ώρες. Η επίδραση στη C_{max} δεν θεωρείται κλινικά σημαντική λόγω της απουσίας επίδρασης στη συνολική έκθεση.

Κατανομή

Μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 4 mg [¹⁴C] μιρδαμετινίμης σε υγιή άτομα, ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της μιρδαμετινίμης ήταν 255 L. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους είναι >99%. Η μιρδαμετινίμη συνδέεται κυρίως με την ανθρώπινη λευκωματίνη ορού (>99%). Η σύνδεση στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (AAG) κυμάνθηκε από 17,2% έως 54,3%. Η αναλογία αίματος/πλάσματος για τη μιρδαμετινίμη είναι 0,61.

Βιομετασχηματισμός

Η μιρδαμετινίμη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό μέσω γλυκουρονιδίωσης, υδρόλυσης και οξείδωσης μέσω των ενζύμων ουριδίνη διφωσφορική γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGT) και καρβοξυλεστεράση (CES), παράγοντας αντίστοιχα τους μεταβολίτες M22 (δευτερεύον Ο-γλυκουρονίδιο) και M15 (μεταβολίτης καρβοξυλικού οξέος). Λιγότερο από το 10% απεκκρίνεται αμετάβλητο.

Αλληλεπιδράσεις

Επίδραση της μιρδαμετινίμης στα ένζυμα CYP450

In vitro, η μιρδαμετινίμη, το M15 και το M22 δεν είναι αναστολείς των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4. Η μιρδαμετινίμη και το M22 δεν αναστέλλουν το CYP2C8 ή το CYP2C9. Το M15 είναι ένας αναστολέας των CYP2C8 και CYP2C9 *in vitro*, ωστόσο, υπάρχει μικρή πιθανότητα αναστολής σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. *In vitro*, η μιρδαμετινίμη δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ή CYP2C19. Η μιρδαμετινίμη είναι επαγωγέας του CYP3A4 *in vitro*, ωστόσο υπάρχει μικρή πιθανότητα επαγωγής του CYP3A4 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Επίδραση της μινδαμετινίμης στην UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGT)

In vitro, η μινδαμετινίμη δεν είναι αναστολέας των ισομορφών UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ή UGT2B15 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. *In vitro*, το M15 δεν ήταν αναστολέας των ισομορφών UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ή UGT2B17. Το M15 είναι αναστολέας των UGT1A1, UGT1A9 και UGT2B7 *in vitro*, ωστόσο, υπάρχει μικρή πιθανότητα αναστολής σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Επίδραση της μινδαμετινίμης στους μεταφορείς φαρμάκων

In vitro, η μινδαμετινίμη και το M15 δεν αναστέλλουν τους μεταφορείς πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ή MATE2K.

In vitro, το M22 δεν αναστέλλει τους μεταφορείς P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ή MATE2K. Με βάση *in vitro* μελέτες, το M22 αναστέλλει τους BCRP, OATP1B1 και OATP2B1, ωστόσο, η κλινική συνάφεια αυτών των επιδράσεων δεν μπορεί να καθοριστεί, λόγω αβεβαιοτήτων σχετικά με τις μέγιστες συγκεντρώσεις του M22 στο πλάσμα και τη δέσμευσή του με τις πρωτεΐνες.

Με βάση *in vitro* μελέτες, η μινδαμετινίμη είναι ένα υπόστρωμα για τους μεταφορείς BCRP και P-gp, και το M15 είναι ένα υπόστρωμα για την BCRP, ωστόσο είναι απίθανο να έχουν κλινική σημασία.

Αποβολή

Σε υγιείς ενήλικες, μετά από εφάπαξ δόση 4 mg ραδιοσημασμένης μινδαμετινίμης, το 68% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα (0,7% αμετάβλητη), ενώ το 27% ανακτήθηκε στα κόπρανα (8,7% αμετάβλητη στα ούρα και τα κόπρανα). Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι 28 ώρες. Η φαινομενική συστηματική κάθαρση (CL/F) είναι 6,34 L/h.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στη μινδαμετινίμη, όπως μετρήθηκε μέσω C_{max} και AUC_{tau} , αυξήθηκε γενικά δοσοαναλογικά στο εύρος από 1 mg QD/BID έως 30 mg BID. Μια γραμμική σχέση μεταξύ δόσης και έκθεσης επιβεβαιώθηκε με φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού στο δοσολογικό εύρος από 1 mg έως 20 mg μινδαμετινίμη BID. Ο μέσος λόγος συσσώρευσης κυμάνθηκε από 1,1 έως 1,9 στα επίπεδα δόσης από 1 έως 30 mg.

Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης σε ασθενείς με NF1-PN επιτυγχάνονται κατά μέσο όρο περίπου 6 ημέρες μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η ηλικία (2 έως 86 ετών), το φύλο και η φυλή (72% λευκοί, 11% μαύροι ή Αφροαμερικανοί και 12% Ασιάτες) δεν επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μινδαμετινίμης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD).

Οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ενδεικτική ήπιας ή μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες με μινδαμετινίμη. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποδηλώνει ότι η ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (όπως εκτιμάται από την κάθαρση κρεατινίνης) δεν επηρεάζει την έκθεση στη μινδαμετινίμη.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν υποδεικνύουν σημαντικές επιδράσεις στην έκθεση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φαρμακοκινητικό προφίλ στα παιδιά είναι παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας.

Γονοτοξικότητα/Καρκινογένεση

Η μιρδαμετινίμη δεν ήταν γονοτοξική σε μια δοκιμασία βακτηριακής αντίστροφης μετάλλαξης (Ames) ή σε μια *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα λευκοκύτταρα, αλλά έδωσε αμφίβολα αποτελέσματα στη μελέτη μικροπυρήνων *in vivo* και στη μελέτη χρωμοσωμικών ανωμαλιών *in vivo* σε αρουραίους. Ο κίνδυνος γονοτοξικότητας στον άνθρωπο δεν μπορούσε να αποκλειστεί στο κλινικό εύρος έκθεσης.

Η μιρδαμετινίμη δεν ήταν καρκινογόνος σε διαγονιδιακά ποντίκια σε δόση 5 mg/kg/ημέρα (3 φορές την ανθρώπινη έκθεση). Δεδομένου ότι ο κίνδυνος γονοτοξικότητας στους ανθρώπους δεν μπορούσε να αποκλειστεί στην κλινική έκθεση και η μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών διεξήχθη σε εκθέσεις κάτω από την κλινική έκθεση, ο κίνδυνος καρκινογένεσης δεν μπορούσε να αποκλειστεί.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από στόματος δόσεων που διεξήχθησαν για έως και 3 μήνες σε αρουραίους και σκύλους, οι κύριες τοξικότητες λόγω αναστολής του MEK παρατηρήθηκαν στο δέρμα και το γαστρεντερικό σύστημα σε δόσεις κάτω από την ανθρώπινη έκθεση. Στη μελέτη διάρκειας 3 μηνών σε αρουραίους με μιρδαμετινίμη, σε δόσεις περίπου ισοδύναμες με την ανθρώπινη έκθεση, οι αρουραίοι παρουσίασαν δυσπλασία στην μηριαία επιφυσιακή πλάκα αύξησης, μεταφυσιακή υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών των μακρών οστών και μεταφυσιακή πάχυνση των οστικών δοκίδων των μακρών οστών. Οι αρσενικοί αρουραίοι ήταν πιο ευαίσθητοι σε αυτές τις επιδράσεις. Αυτές οι οστικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε άλλα είδη (σκύλους, πιθήκους ή ποντίκια). Η αναστρεψιμότητα της δυσπλασίας στην επιφυσιακή πλάκα αύξησης δεν αξιολογήθηκε. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν συστηματική ανοργανοποίηση και οφθαλμικά ευρήματα (θολερότητες του κερατοειδούς και ατροφία ή αραίωση του επιθηλίου του κερατοειδούς) σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε δόσεις κάτω από την ανθρώπινη έκθεση. Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (αρουραίοι) και της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης (αρουραίοι, ποντίκια και σκύλοι) παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις παρόμοιες με την κλινική έκθεση. Σε μια μελέτη διάρκειας 2 εβδομάδων σε πιθήκους *cynomolgus*, παρατηρήθηκε τοξικότητα στη χοληδόχο κύστη σε εκθέσεις > 2,5 φορές την ανθρώπινη έκθεση.

Επιδράσεις στο ΚΝΣ παρατηρήθηκαν σε σκύλους στη μελέτη διάρκειας 3 μηνών σε εκθέσεις περίπου 1,5 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση. Αυτές οι επιδράσεις στους σκύλους, συμπεριλαμβανομένων της διαταραγμένης ισορροπίας και του τρόμου, ήταν αναστρέψιμες και δεν υπήρχε μικροσκοπική συσχέτιση.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η μιρδαμετινίμπη σε δόση έως 1,0 mg/kg/ημέρα (περίπου ισοδύναμη με την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC) δεν επηρέασε την απόδοση του ζευγαρώματος ή τη γονιμότητα και στα δύο φύλα. Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 3 μηνών σε αρουραίους, η μιρδαμετινίμπη προκάλεσε μείωση του βάρους των ωοθηκών και αύξηση των ωοθυλακικών κύστεων, συσχετιζόμενη με μείωση του αριθμού των ωχρών σωματίων σε δόσεις $\geq 0,3$ mg/kg/ημέρα (0,5 φορές την ανθρώπινη έκθεση), καθώς και υποκυτταροβρίθεια στους όρχεις και μείωση του βάρους των επιδιδυμίδων σε δόση 1 mg/kg/ημέρα (2,1 φορές την ανθρώπινη έκθεση).

Σε προκαταρκτικές μελέτες εμβρυϊκής αναπτυξιακής τοξικότητας σε εγκύους αρουραίους και κουνέλια, η από στόματος χορήγηση μιρδαμετινίμπης προκάλεσε απώλεια μετά την εμφύτευση (πρώιμες και όψιμες απορροφήσεις) και μειωμένο σωματικό βάρος του εμβρύου σε εκθέσεις χαμηλότερες από τις ανθρώπινες εκθέσεις στη συνιστώμενη δόση. Στην προκαταρκτική μελέτη σε αρουραίους, ένα μόνο έμβρυο παρουσίασε δυσπλασίες των άκρων σε δόσεις 3,6 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Δεν έχουν διεξαχθεί οριστικές μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης και προγεννητικής/μεταγεννητικής ανάπτυξης με τη μιρδαμετινίμπη.

Φωτοτοξικότητα

Η μιρδαμετινίμπη παρουσίασε αμφίβολα αποτελέσματα σε μια δοκιμασία φωτοτοξικότητας *in vitro* σε ινοβλάστες ποντικού, σε συγκεντρώσεις σημαντικά υψηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις, ενώ δεν παρέμεινε στο δέρμα ή στους οφθαλμούς των αρουραίων, υποδεικνύοντας ότι υπάρχει χαμηλός κίνδυνος φωτοτοξικότητας για τους ασθενείς που λαμβάνουν μιρδαμετινίμπη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Νατριούχος κροσκαρμελόζη (E468)
Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη (E441)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Χρωστική Brilliant Blue (E133)

Μελάνι εκτύπωσης

Υδροξείδιο του καλίου (E525)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Κεκαθαρμένο ύδωρ
Κόμμεα λάκκας (E904)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

42 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), ασφαλισμένη με πώμα ασφαλείας για παιδιά και επαγωγική σφράγιση με ταινία αλουμινίου.

Τα σκληρά καψάκια του 1 mg διατίθενται σε κουτί που περιέχει μία φιάλη των 42 καψακίων.

Τα σκληρά καψάκια των 2 mg διατίθενται σε κουτί που περιέχει μία φιάλη των 42 ή 84 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Άμστερνταμ
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1950/003

EU/1/25/1950/004

EU/1/25/1950/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ezmeckly 1 mg διασπειρόμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 1 mg μινδαμετρίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο.

Οβάλ, λευκά έως υπόλευκα διασπειρόμενα δισκία (περίπου 6 mm × 9 mm) με χαραγμένη την ένδειξη «S» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ezmeckly ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία συμπτωματικών, ανεγχείρητων πλεξοειδών νευροϊνωμάτων (PN) σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) ηλικίας 2 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Ezmeckly θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με όγκους που σχετίζονται με NF1.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Ezmeckly είναι 2 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA), δύο φορές ημερησίως (περίπου κάθε 12 ώρες) για τις πρώτες 21 ημέρες κάθε κύκλου 28 ημερών. Η μέγιστη δόση είναι 4 mg, δύο φορές ημερησίως (βλ. Πίνακα 1).

Το Ezmeckly διατίθεται επίσης σε μορφή σκληρού καψακίου. Συνιστάται τα διασπειρόμενα δισκία να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς ηλικίας 2 έως <6 ετών και σε ενήλικες που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα καψάκια. Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς με BSA μικρότερη από 0,40 m² δεν έχει τεκμηριωθεί.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση με βάση την επιφάνεια σώματος

Επιφάνεια σώματος (BSA)	Συνιστώμενη δόση
0,40 έως 0,69 m ²	1 mg δύο φορές ημερησίως
0,70 έως 1,04 m ²	2 mg δύο φορές ημερησίως
1,05 έως 1,49 m ²	3 mg δύο φορές ημερησίως
≥ 1,50 m ²	4 mg δύο φορές ημερησίως

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με Ezmekly θα πρέπει να συνεχιστεί έως την εξέλιξη της PN ή την ανάπτυξη μη αποδεκτής τοξικότητας.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Ezmekly, δεν πρέπει να ληφθεί πρόσθετη δόση. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Έμετος

Εάν προκύψει έμετος μετά τη χορήγηση του Ezmekly, δεν πρέπει να ληφθεί πρόσθετη δόση. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει με την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Η αντιμετώπιση επεισοδίων εμέτου πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την κλινική ένδειξη, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αντιεμετικών φαρμάκων.

Προσαρμογές της δόσης

Μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή ή/και μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή του Ezmekly, ανάλογα με την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Οι συνιστώμενες μειώσεις δόσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν το Ezmekly μετά από μία μείωση της δόσης.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες μειώσεις της δόσης

Επιφάνεια σώματος (BSA)	Μειωμένη δόση	
	Πρωί	Απόγευμα
0,40 έως 0,69 m ²	1 mg μία φορά ημερησίως	
0,70 έως 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 έως 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Η διαχείριση των ασθενών σύμφωνα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας^α	Συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης για το Ezmekly
Οφθαλμική τοξικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	
Βαθμός ≤ 2	Συνεχίστε τη θεραπεία. Εξετάστε το ενδεχόμενο οφθαλμολογικών εξετάσεων κάθε 2 έως 4 εβδομάδες μέχρι να σημειωθεί βελτίωση.
Βαθμού ≥ 3	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Εάν επέλθει ανάρρωση εντός ≤14 ημερών, συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2). Εάν επέλθει ανάρρωση εντός >14 ημερών, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής.
Ασυμπτωματική αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED) οποιουδήποτε βαθμού	Συνεχίστε τη θεραπεία. Θα πρέπει να διεξάγεται οφθαλμολογική αξιολόγηση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την υποχώρηση.
Συμπτωματική RPED	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι την υποχώρηση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2).
Απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO)	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
Μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	
Ασυμπτωματική, απόλυτη μείωση του LVEF μικρότερη από 20% και LVEF μεγαλύτερη από το κατώτερο φυσιολογικό όριο	Συνεχίστε τη θεραπεία.
Ασυμπτωματική, απόλυτη μείωση του LVEF κατά 10% ή περισσότερο σε σχέση με την τιμή αναφοράς και LVEF μικρότερη από το κατώτερο φυσιολογικό όριο.	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2).
Για οποιαδήποτε απόλυτη μείωση του LVEF κατά 20% ή περισσότερο σε σχέση με την τιμή αναφοράς.	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
Δερματική τοξικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	
Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ή δερματίτιδα μη ομοιάζουσα με ακμή Βαθμού 1 ή 2	Συνεχίστε τη θεραπεία.
Μη ανεκτή δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ή δερματίτιδα μη ομοιάζουσα με ακμή Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2).
Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ή δερματίτιδα μη ομοιάζουσα με ακμή Βαθμού 3 ή Βαθμός 4	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2).
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)	
Μη ανεκτή Βαθμού 2 ή Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2).
Βαθμού 4	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 2). Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής.

^α Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα (NCI CTCAE) έκδοση 5.0 του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω. Τα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Το Ezmekly δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCL} \geq 15$ έως $< 30 \text{ mL/min}$) ή σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) και, ως εκ τούτου, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δόση (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας [ολική χολερυθρίνη $> \text{ULN}$ έως $1 \times \text{ULN}$ ή ολική χολερυθρίνη $\leq \text{ULN}$ και $\text{AST} > \text{ULN}$], με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Το Ezmekly δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας και, ως εκ τούτου, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δόση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ezmekly σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Ezmekly προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα διασπειρόμενα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα διασπειρόμενα δισκία Ezmekly μπορούν να καταποθούν ολόκληρα ή εάν δεν είναι δυνατή η κατάποση ολόκληρων των διασπειρόμενων δισκίων, μπορούν να διασπαρούν σε νερό πριν από την από στόματος χορήγηση μέσω δοσομετρικού κυπέλλου. Το πόσιμο εναιώρημα Ezmekly μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού ή εντερικού σωλήνα σίτισης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6 για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος.

Το Ezmekly διατίθεται επίσης σε μορφή καψακίου. Συνιστάται τα διασπειρόμενα δισκία να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς ηλικίας 2 έως < 6 ετών και σε ενήλικες που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα καψάκια.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οφθαλμική τοξικότητα

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόμαστε να αναφέρουν τυχόν νέες διαταραχές της όρασης. Η RVO (απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς) και η RPED (αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς) αναφέρθηκαν συχνά σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν Ezmekly σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8).

Απαιτείται πλήρης οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν την έναρξη της θεραπείας, σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και οποτεδήποτε ένας ασθενής αναφέρει νέες ή επιδεινούμενες διαταραχές της όρασης, όπως θάμβος οράσεως, σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Για οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία με μιρδαμετινίμη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και στη συνέχεια η δόση θα πρέπει να μειωθεί ή η θεραπεία να διακοπεί οριστικά ανάλογα με τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας. Σε περίπτωση διάγνωσης RVO, η θεραπεία με μιρδαμετινίμη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Σε περίπτωση διάγνωσης συμπτωματικής RPED, η θεραπεία με μιρδαμετινίμη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι την υποχώρηση και η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά τη συνέχιση της θεραπείας. Σε ασθενείς με διάγνωση RPED χωρίς μείωση της οπτικής οξύτητας, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί, αλλά θα πρέπει να διενεργείται οφθαλμολογική αξιολόγηση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την υποχώρηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)

Ασυμπτωματική μείωση του LVEF $\geq 10\%$ από την αρχική τιμή παρατηρήθηκε στο 16% των ενηλίκων ασθενών και στο 27% των παιδιατρικών ασθενών στη μελέτη ReNeu. Όλες οι περιπτώσεις μείωσης του LVEF σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς στις κλινικές μελέτες ήταν ασυμπτωματικές (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με ιστορικό μειωμένου LVEF ή με κλάσμα εξώθησης αναφοράς κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) του ιδρύματος δεν έχουν μελετηθεί. Το LVEF θα πρέπει να αξιολογείται με ηχοκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη της θεραπείας για τον καθορισμό των τιμών αναφοράς, κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν κλάσμα εξώθησης πάνω από το LLN του ιδρύματος.

Η μείωση του LVEF μπορεί να αντιμετωπιστεί με προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Δερματική τοξικότητα

Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος (δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή και μη ομοιάζοντα με ακμή εξανθήματα), ξηρού δέρματος, κνησμού, εκζέματος και αλλαγών στην τρίχα έχουν αναφερθεί στη μελέτη ReNeu (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να επικοινωνήσουν με τον ιατρό ή τον νοσηλευτή τους εάν παρουσιάσουν οποιεσδήποτε δερματικές αντιδράσεις. Υποστηρικτική φροντίδα, π.χ. η χρήση μαλακτικών κρεμών, θα πρέπει να ξεκινά με τα πρώτα σημεία δερματικής τοξικότητας. Η θεραπεία με μιρδαμετινίμη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά, η δόση θα πρέπει να μειωθεί ή η θεραπεία να διακοπεί οριστικά ανάλογα τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας (βλ. παράγραφο 4.2).

Κίνδυνος καρκινογένεσης

Ένας πιθανός κίνδυνος καρκινογένεσης στον άνθρωπο δεν μπορεί να αποκλειστεί εντός του εύρους κλινικής έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας/αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Η μιρδαμετινίμη δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6). Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες ασθενείς (με αναπαραγωγική ικανότητα) θα πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.2).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της μιρδαμετινίμης

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η μιρδαμετινίμη μεταβολίζεται από πολλαπλά ένζυμα γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) και καρβοξυλεστέρα (CES). Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση ενός ισχυρού επαγωγέα και αναστολέα αυτών των ενζύμων. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η μιρδαμετινίμη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι είτε επάγουν είτε αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα: προβενεσίδη, δικλοφενάκη (αναστολείς UGT), ριφαμπικίνη (επαγωγέας UGT) (βλ. παράγραφο 5.2).

Επιδράσεις της μιρδαμετινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η επίδραση της μιρδαμετινίμης στην έκθεση σε ορμονικά αντισυλληπτικά με συστηματική δράση δεν έχει αξιολογηθεί. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται η χρήση μιας πρόσθετης μεθόδου φραγμού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν από στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).

Επιδράσεις των παραγόντων μείωσης του γαστρικού οξέος στη μιρδαμετινίμη

Ο συνδυασμός της μιρδαμετινίμης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, αντιόξινα ή ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικός, καθώς η μιρδαμετινίμη δεν παρουσιάζει διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH. Το Ezmekly μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με παράγοντες τροποποίησης του γαστρικού pH (δηλ. ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) χωρίς περιορισμούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας/αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να συμβουλευούνται ότι το Ezmekly μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και να αποφεύγουν να μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν το Ezmekly. Συνιστάται να διενεργείται τεστ κύησης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Τόσο οι γυναίκες όσο και οι άνδρες ασθενείς (σε αναπαραγωγική ηλικία) θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες και 3 μήνες, αντίστοιχα, μετά την τελευταία δόση. Η επίδραση της μιρδαμετινίμης στην έκθεση σε ορμονικά αντισυλληπτικά με συστηματική δράση δεν έχει αξιολογηθεί, επομένως θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που χρησιμοποιούν τέτοια αντισυλληπτικά να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μιρδαμετινίμης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Ezmekly δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Εάν μια γυναίκα ασθενής ή μια γυναίκα σύντροφος ενός άνδρα ασθενούς που λαμβάνει Ezmekly μείνει έγκυος, θα πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μινδαμετινίμη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί, επομένως ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ezmekly και δεν πρέπει να συνεχίζεται για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, το Ezmekly μπορεί να βλάψει τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα. Η αναστρεψιμότητα των επιδράσεων στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα στα ζώα είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της μινδαμετινίμης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ezmekly μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μινδαμετινίμη έχουν αναφερθεί κόπωση και θάμβος οράσεως (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στον ενήλικο πληθυσμό ασθενών με NF1, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ήταν δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή (83%), διάρροια (55%), ναυτία (55%), αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος (47%), μυοσκελετικό άλγος (41%), έμετος (37%) και κόπωση (36%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή σε πάνω από 1 ενήλικα ασθενή ήταν η δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, η διάρροια, η ναυτία, το εξάνθημα και ο έμετος. Αναφέρθηκαν οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: κοιλιακό άλγος (3%), μυοσκελετικό άλγος (1,3%) και απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (1,3%).

Στον παιδιατρικό πληθυσμό ασθενών με NF1, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ήταν αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος (59%), διάρροια (53%), δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή (43%), μυοσκελετικό άλγος (41%), κοιλιακό άλγος (40%), έμετος (40%) και κεφαλαλγία (36%). Αναφέρθηκε η ακόλουθη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια: μυοσκελετικό άλγος (1,7%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφάλειας της μινδαμετινίμης προσδιορίστηκε μετά την αξιολόγηση ενός συνδυασμένου πληθυσμού ασφάλειας 75 ενηλίκων και 58 παιδιατρικών ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση 2 mg/m² δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 21 ημέρες κάθε κύκλου 28 ημερών. Αυτός ο πληθυσμός ασθενών περιλάμβανε 114 ασθενείς (58 ενήλικες ασθενείς, 56 παιδιατρικοί ασθενείς) στη μελέτη ReNeu (το βασικό σύνολο δεδομένων) και 19 ασθενείς (17 ενήλικες ασθενείς, 2 παιδιατρικοί ασθενείς) στη μελέτη NF-106.

Στον πληθυσμό ενηλίκων ασθενών (N = 75), η διάμεση συνολική διάρκεια της θεραπείας με μινδαμετινίμη ήταν 18,7 μήνες (εύρος: 0,4 έως 45,6 μηνών).

Στον παιδιατρικό πληθυσμό ασθενών (N = 58, συμπεριλαμβανομένων 32 ασθενών ηλικίας ≥ 2 έως 11 ετών), η διάμεση συνολική διάρκεια της θεραπείας με μινδαμετινίμη ήταν 21,9 μήνες (εύρος: 1,6 έως 40,1 μηνών).

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στον πληθυσμό ασφάλειας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) κατά MedDRA. Εντός κάθε SOC, οι προτιμώμενοι όροι ταξινομούνται κατά φθίνουσα συχνότητα και στη συνέχεια κατά φθίνουσα σοβαρότητα. Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$).

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον πληθυσμό ασφαλείας

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όρος κατά MedDRA	Πληθυσμός ενήλικων ασθενών (N=75)		Πληθυσμός παιδιατρικών ασθενών (N=58)	
		Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE	Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Παρωνυχία	Συχνές (3%)	-	Πολύ συχνές (33%)	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές (16%)	Συχνές (1%)	Πολύ συχνές (36%)	Συχνές (2%)
Διαταραχές του οφθαλμού	Θάμβος οράσεως	Συχνές (9%)	-	Συχνές (7%)	-
	Απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς	Συχνές (3%)	Συχνές (1%)	-	-
	RPED (αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς)	Συχνές (1%)	-	-	-
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές (55%)	-	Πολύ συχνές (53%)	Συχνές (5%)
	Ναυτία	Πολύ συχνές (55%)	-	Πολύ συχνές (29%)	-
	Έμετος	Πολύ συχνές (37%)	-	Πολύ συχνές (40%)	-
	Κοιλιακό άλγος ^a	Πολύ συχνές (20%)	Συχνές (4%)	Πολύ συχνές (40%)	Συχνές (3%)
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές (19%)	-	Πολύ συχνές (10%)	-
	Ξηρό στόμα	Συχνές (7%)	-	-	-

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όρος κατά MedDRA	Πληθυσμός ενήλικων ασθενών (N=75)		Πληθυσμός παιδιατρικών ασθενών (N=58)	
		Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE	Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE
	Στοματίτιδα ^β	Συχνές (5%)	-	Πολύ συχνές (19%)	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή	Πολύ συχνές (83%)	Συχνές (7%)	Πολύ συχνές (43%)	Συχνές (2%)
	Εξάνθημα ^γ	Πολύ συχνές (17%)	Συχνές (1%)	Πολύ συχνές (33%)	Συχνές (2%)
	Ξηρό δέρμα	Πολύ συχνές (13%)	-	Πολύ συχνές (17%)	-
	Αλωπεκία	Πολύ συχνές (12%)	-	Πολύ συχνές (14%)	-
	Κνησμός	Πολύ συχνές (13%)	-	Πολύ συχνές (12%)	-
	Έκζεμα	Συχνές (3%)	-	Πολύ συχνές (14%)	-
	Αλλαγές στο χρώμα των τριχών	Συχνές (1%)	-	Πολύ συχνές (12%)	-
	Υφή τριχών μη φυσιολογική	Συχνές (1%)	-	Συχνές (5%)	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικό άλγος ^δ	Πολύ συχνές (41%)	Συχνές (7%)	Πολύ συχνές (41%)	Συχνές (2%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές (36%)	Συχνές (1%)	Πολύ συχνές (12%)	-
	Οίδημα περιφερικό ^ε	Πολύ συχνές (12%)	-	Συχνές (5%)	-
Διερευνήσεις	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	Πολύ συχνές (47%)	Συχνές (3%)	Πολύ συχνές (59%)	Συχνές (5%)
	Αυξημένη AST	Πολύ συχνές (16%)	-	Συχνές (9%)	-

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όρος κατά MedDRA	Πληθυσμός ενηλίκων ασθενών (N=75)		Πληθυσμός παιδιατρικών ασθενών (N=58)	
		Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE	Συνολική συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού 3 και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE
	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Πολύ συχνές (14%)	-	Πολύ συχνές (24%)	-
	Μείωση του κλάσματος εξώθησης	Πολύ συχνές (12%)	-	Πολύ συχνές (26%)	Συχνές (2%)
	Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	Συχνές (8%)	Συχνές (1%)	Πολύ συχνές (30%)	Πολύ συχνές (11%)
	Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων	Συχνές (7%)	-	Πολύ συχνές (39%)	-
	Αυξημένη ALT	Συχνές (7%)	-	Πολύ συχνές (21%)	-

^a Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος και άλγος άνω κοιλιακής χώρας.

^b Η στοματίτιδα περιλαμβάνει στοματίτιδα, εξέλκωση στόματος, αφθώδες έλκος.

^c Το εξάνθημα περιλαμβάνει εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα φυλκταινώδες, ερυθματώδες εξάνθημα, εξάνθημα βλατιδώδες, αποφολιδωτικό εξάνθημα, βλατίδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες

^d Το μυοσκελετικό άλγος περιλαμβάνει μυοσκελετικό άλγος, μυαλγία, άλγος σε άκρο, πόνο σε ράχη, μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, αυχεναλγία, μη καρδιακό πόνο του θώρακα, αρθραλγία, πόνο στα οστά. Το οίδημα περιφερικό περιλαμβάνει οίδημα περιφερικό, πρήξιμο περιφερικό.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οφθαλμική τοξικότητα

Στη μελέτη ReNeu, απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO) παρατηρήθηκε στο 3% των ενηλίκων ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της RVO Βαθμού 3 στο 1,7% των ασθενών, γεγονός που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή. Ασυμπτωματική αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED) Βαθμού 1 εμφανίστηκε στο 1,7% των ασθενών και αντιμετωπίστηκε χωρίς τροποποίηση της δόσης. Θάμβος οράσεως αναφέρθηκε από το 12% των ενηλίκων ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση οφθαλμικής τοξικότητας σε ενήλικες ήταν 147 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρηση ήταν 267 ημέρες. Σε αυτούς τους ενήλικες, το 38% των ασθενών ανέφερε υποχώρηση της οφθαλμικής τοξικότητας, ενώ το 25% ανέφερε υποχώρηση των συμβάντων με επακόλουθα.

Όραση θαμπή αναφέρθηκε από το 7% των παιδιατρικών ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση όρασης θαμπής ήταν 161 ημέρες σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρηση ήταν 29 ημέρες. Όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς ανέφεραν υποχώρηση των συμβάντων όρασης θαμπής (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)

Στη μελέτη ReNeu, αναφέρθηκε ασυμπτωματική μείωση του LVEF στο 16% των ενηλίκων. Από αυτούς τους ασθενείς, μόνο ένας ανέφερε LVEF < 50%, γεγονός που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας και στη συνέχεια σε επαναφορά στις φυσιολογικές τιμές. Από τους υπόλοιπους ενήλικες ασθενείς με μείωση του LVEF, σε πέντε ασθενείς διακόπηκε προσωρινά η δόση και σε έναν η δόση μειώθηκε. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση μείωσης του LVEF σε ενήλικες ήταν 70 ημέρες. Η μείωση του LVEF υποχώρησε στο 89% των ενηλίκων ασθενών.

Στη μελέτη ReNeu, αναφέρθηκε ασυμπτωματική μείωση του LVEF στο 27% των παιδιατρικών ασθενών. Από αυτούς τους ασθενείς, ένας ανέφερε LVEF < 50%, το οποίο επανήλθε στις φυσιολογικές τιμές χωρίς τροποποίηση της δόσης. Ένας ασθενής είχε μειωμένο LVEF Βαθμού 3 που υποχώρησε χωρίς τροποποίηση της δόσης και σε έναν άλλο ασθενή με μειωμένο LVEF Βαθμού 2, η δόση διακόπηκε προσωρινά. Τα συμβάντα μειωμένου LVEF στους υπόλοιπους 12 ασθενείς ήταν Βαθμού 2 και δεν ελήφθη καμία ενέργεια όσον αφορά τη θεραπεία της μελέτης ως απόκριση σε οποιοδήποτε από αυτά τα συμβάντα. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση μειωμένου LVEF σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 132 ημέρες. Η μείωση του LVEF υποχώρησε στο 67% των παιδιατρικών ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δερματική τοξικότητα

Στη μελέτη ReNeu, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή και μη ομοιάζοντα με ακμή εξανθήματα εμφανίστηκαν στο 90% των ενηλίκων ασθενών. Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή Βαθμού 3 και άλλα εξανθήματα εμφανίστηκαν στο 9% και το 1,7% των ενηλίκων ασθενών, αντίστοιχα. Τα εξανθήματα είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας στο 10% των ενηλίκων και τη μείωση της δόσης στο 10% των ενηλίκων. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση εξανθήματος ήταν 9 ημέρες σε ενήλικες ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρηση ήταν 115 ημέρες. Σε αυτούς τους ενήλικες ασθενείς, οι 33 (64%) ανέφεραν υποχώρηση των εξανθημάτων τους, οι 3 (6%) ανέφεραν υποχώρηση με επακόλουθα και οι 8 (15%) ανέφεραν ότι τα εξανθήματά τους υποχωρούσαν.

Στη μελέτη ReNeu, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή και μη ομοιάζοντα με ακμή εξανθήματα εμφανίστηκαν στο 70% των παιδιατρικών ασθενών. Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή Βαθμού 3 και μη ομοιάζοντα με ακμή εξανθήματα εμφανίστηκαν στο 1,8% και 1,8%, αντίστοιχα. Τα εξανθήματα είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας στο 4% των παιδιατρικών ασθενών και τη μείωση της δόσης στο 4% των παιδιατρικών ασθενών. Η ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα εμφανίστηκε με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών, ενώ άλλα εξανθήματα εμφανίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 11 ετών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση εξανθήματος σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 15 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρηση ήταν 155 ημέρες. Σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, οι 27 (69%) ανέφεραν υποχώρηση των εξανθημάτων τους και οι 3 (8%) ανέφεραν ότι τα εξανθήματά τους υποχωρούσαν (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μυοσκελετικό άλγος

Στη μελέτη ReNeu, μυοσκελετικό άλγος (συμπεριλαμβανομένων του μυοσκελετικού άλγους, της μυαλγίας, του άλγους σε άκρο, του πόνου σε ράχη, του μυοσκελετικού πόνου του θώρακα, της αυχενάλγας, του μη καρδιακού πόνου στο στήθος, της αρθραλγίας και του πόνου στα οστά) αναφέρθηκε από το 41% των ενηλίκων και το 41% των παιδιατρικών ασθενών. Οι συγχρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές αγωγές που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία του μυοσκελετικού άλγους περιλάμβαναν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, μη οπιοειδή αναλγητικά και γλυκοκορτικοειδή. Η διαχείριση του μυοσκελετικού άλγους πρέπει να πραγματοποιείται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Αυξημένη AST και ALT

Στη μελέτη ReNeu, παρατηρήθηκαν εργαστηριακές μετατοπίσεις της αυξημένης ALT στο 9% των ενηλίκων και στο 21% των παιδιατρικών ασθενών. Εργαστηριακές μετατοπίσεις της αυξημένης AST παρατηρήθηκαν στο 18% των ενηλίκων και στο 9% των παιδιατρικών ασθενών. Όλα τα συμβάντα ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας χωρίς την αναφορά συμβάντων Βαθμού 3. Η αυξημένη ALT και AST δεν οδήγησε σε καμία οριστική διακοπή, μείωσή της δόσης ή προσωρινή διακοπή. Οι αυξήσεις της ALT και της AST πρέπει να παρακολουθούνται και να διαχειρίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να αντιμετωπίζονται υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση, όπως απαιτείται. Η αιμοκάθαρση είναι αναποτελεσματική στη θεραπεία της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνο (MEK), κωδικός ATC: L01EE05

Μηχανισμός δράσης

Η μιρδαμετινίμη είναι ένας εκλεκτικός, μη ανταγωνιστικός αναστολέας των πρωτεϊνικών κινάσων 1 και 2 που ενεργοποιούνται από μιτογόνο (MEK1/2). Η μιρδαμετινίμη αναστέλλει τη δραστηριότητα του MEK και το μονοπάτι σαρκώματος αρουραίου (RAS)-ταχέως επιταχυνόμενου ινοσαρκώματος (RAF)-MEK. Ως εκ τούτου, η αναστολή του MEK αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων στα οποία ενεργοποιείται το μονοπάτι RAF-MEK-εξωκυτταρικά σχετιζόμενη κινάση (ERK).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της μιρδαμετινίμης αξιολογήθηκε σε 114 ασθενείς στη μελέτη ReNeu, μια πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης, μονού σκέλους μελέτη Φάσης 2 σε ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών με συμπτωματικά ανεγχείρητα PN με NF1 που προκαλούν σημαντική νοσηρότητα. Ως ανεγχείρητο PN ορίστηκε το PN που δεν μπορεί να αφαιρεθεί πλήρως χειρουργικά χωρίς κίνδυνο σημαντικής νοσηρότητας λόγω περικύκλωσης ζωτικών δομών ή εγγύτητας σε ζωτικές δομές, διηθητικής φύσης ή υψηλής αγγείωσης του PN. Οι ασθενείς έλαβαν Ezmekly 2 mg/m² από στόματος δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 21 ημέρες κάθε κύκλου 28 ημερών μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά 58 ενήλικες ασθενείς έλαβαν Ezmekly. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 34,5 έτη (εύρος 18 έως 69 έτη). Το 85% ήταν Καυκάσιοι, το 64% ήταν γυναίκες και το 3,4% ήταν άνω των 65 ετών. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς (53%) είχαν εξελισσόμενο PN κατά την ένταξη στη μελέτη, το 48% είχε όγκο κεφαλής και τραχήλου και το 69% είχε υποβληθεί σε προηγούμενη χειρουργική επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς είχαν σημαντικές νοσηρότητες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες νοσηρότητες ήταν το άλγος (90%), η παραμόρφωση ή η μείζων παραμόρφωση (52%) και η κινητική δυσλειτουργία (40%).

Συνολικά 56 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν Ezmekly: Το 57% ήταν ηλικίας από 2 έως 11 ετών και το 43% ήταν ηλικίας από 12 έως 17 ετών. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 10,0 έτη (εύρος 2 έως 17 έτη), το 66% ήταν Καυκάσιοι και το 54% ήταν κορίτσια. Οι μισοί από τους συμμετέχοντες (50%) είχαν όγκο κεφαλής και τραχήλου, οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν εξελισσόμενο PN κατά την ένταξη στη μελέτη (63%) και το 36% είχε υποβληθεί σε προηγούμενη χειρουργική επέμβαση. Η πλειοψηφία των ασθενών (96%) είχε σημαντικές νοσηρότητες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες

νοσηρότητες ήταν άλγος (70%), παραμόρφωση ή μείζων παραμόρφωση (50%) και κινητική δυσλειτουργία (27%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), το οποίο ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με πλήρη ανταπόκριση (εξαφάνιση του στοχευόμενου PN) ή επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση ($\geq 20\%$ μείωση στον όγκο του PN, επιβεβαιωμένη σε διαδοχικές αξιολογήσεις του όγκου, περίπου κάθε τέσσερις κύκλους εντός 2-6 μηνών κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας 24 κύκλων). Η κατάσταση ανταπόκρισης του όγκου αξιολογήθηκε μέσω τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής ανασκόπησης (BICR), περίπου κάθε τέσσερις κύκλους χρησιμοποιώντας ανάλυση ογκομετρικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης στη Νευροϊνωμάτωση και τη Σβαννωμάτωση (REiNS) με δύο διαδοχικές αξιολογήσεις της μερικής ή πλήρους ανταπόκρισης μέσω BICR εντός 2-6 μηνών κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας 24 κύκλων.

Ένας δευτερεύων στόχος αποτελεσματικότητας ήταν ο προσδιορισμός της διάρκειας της ανταπόκρισης για τους ασθενείς που πέτυχαν επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση.

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα παρέχονται στον Πίνακα 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ανταπόκρισης ήταν 7,8 μήνες (εύρος: 4,0 μήνες έως 19,0 μήνες) για την κοόρτη ενηλίκων και 7,9 μήνες (εύρος: 4,1 μήνες έως 18,8 μήνες) για την παιδιατρική κοόρτη. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης δεν επιτεύχθηκε για καμία από τις δύο κοόρτες.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη ReNeu

	Ενήλικες ασθενείς (N=58)	Παιδιατρικοί ασθενείς (N=56)
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης βάσει της μελέτης REiNS σύμφωνα με τα κριτήρια BICR^{a, β} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^γ	(29, 55)	(38, 65)
Επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση, n (%)	0	0
Επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Διάρκεια ανταπόκρισης		
DoR ≥ 12 μήνες ^δ	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 μήνες ^δ	12 (50%)	14 (48%)

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, BICR = τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση, REiNS = Αξιολόγηση Ανταπόκρισης στη Νευροϊνωμάτωση και τη Σβαννωμάτωση, DoR = διάρκεια ανταπόκρισης

^a Η επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση ορίστηκε ως δύο διαδοχικές αξιολογήσεις μερικής ή πλήρους ανταπόκρισης που αξιολογήθηκαν μέσω μιας BICR εντός 2-6 μηνών κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας 24 κύκλων.

^β Οι ασθενείς που δεν είχαν αξιολόγηση MRI αναφοράς ή επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση αντιμετωπίστηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι.

^γ Λαμβάνεται με τη χρήση της προσέγγισης Clopper-Pearson.

^δ Η διάρκεια της ανταπόκρισης (δεδομένα αποκοπής, Ιούνιος 2024) αξιολογήθηκε με τη χρήση της προσέγγισης Kaplan-Meier.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της μιρδαμετινίμης μελετήθηκε σε υγιή άτομα, σε ασθενείς με NF1-PN και σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο.

Απορρόφηση

Μετά από πολλαπλές από στόματος δόσεις 2 mg/m², δύο φορές ημερησίως, οι γεωμετρικοί μέσοι όροι [γεωμετρικός ποσοστιαίος συντελεστής μεταβλητότητας % (CV)] C_{max} και AUC_{last} σε ενήλικες συμμετέχοντες με NF1-PN ήταν 188 (52%) ng/mL και 431 (43%) ng × h/mL, αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση από στόματος, η μιρδαμετινίμη παρήγαγε μέγιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα (T_{max}) περίπου μία ώρα μετά τη δόση.

Επίδραση της τροφής

Σε υγιείς ενήλικες, μετά από εφάπαξ δόση 20 mg, η συγχορήγηση της μιρδαμετινίμης με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και θερμίδες είχε ως αποτέλεσμα 43% χαμηλότερη C_{max}, ενώ η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά (η AUC_{inf} μειώθηκε κατά 7%). Ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης (T_{max}) καθυστέρησε κατά περίπου 3 ώρες. Η επίδραση στη C_{max} δεν θεωρείται κλινικά σημαντική λόγω της απουσίας επίδρασης στη συνολική έκθεση.

Κατανομή

Μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 4 mg [¹⁴C] μιρδαμετινίμης σε υγιή άτομα, ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της μιρδαμετινίμης ήταν 255 L. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους είναι >99%. Η μιρδαμετινίμη συνδέεται κυρίως με την ανθρώπινη λευκωματίνη ορού (>99%). Η σύνδεση στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (AAG) κυμάνθηκε από 17,2% έως 54,3%. Η αναλογία αίματος/πλάσματος για τη μιρδαμετινίμη είναι 0,61.

Βιομετασχηματισμός

Η μιρδαμετινίμη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό μέσω γλυκουρονιδίωσης, υδρόλυσης και οξείδωσης μέσω των ενζύμων ουριδίνη διφωσφορική γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGT) και καρβοξυλεστεράση (CES), παράγοντας αντίστοιχα τους μεταβολίτες M22 (δευτερεύον Ο-γλυκουρονίδιο) και M15 (μεταβολίτης καρβοξυλικού οξέος). Λιγότερο από το 10% απεκκρίνεται αμετάβλητο.

Αλληλεπιδράσεις

Επίδραση της μιρδαμετινίμπης στα ένζυμα CYP450

In vitro, η μιρδαμετινίμπη, το M15 και το M22 δεν είναι αναστολείς των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4. Η μιρδαμετινίμπη και το M22 δεν αναστέλλουν το CYP2C8 ή το CYP2C9. Το M15 είναι ένας αναστολέας των CYP2C8 και CYP2C9 *in vitro*, ωστόσο, υπάρχει μικρή πιθανότητα αναστολής σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. *In vitro*, η μιρδαμετινίμπη δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ή CYP2C19. Η μιρδαμετινίμπη είναι επαγωγέας του CYP3A4 *in vitro*, ωστόσο υπάρχει μικρή πιθανότητα επαγωγής του CYP3A4 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Επίδραση της μιρδαμετινίμπης στην UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGT)

In vitro, η μιρδαμετινίμπη δεν είναι αναστολέας των ισομορφών UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ή UGT2B15 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. *In vitro*, το M15 δεν ήταν αναστολέας των ισομορφών UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ή UGT2B17. Το M15 είναι αναστολέας των UGT1A1, UGT1A9 και UGT2B7 *in vitro*, ωστόσο, υπάρχει μικρή πιθανότητα αναστολής σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Επίδραση της μιρδαμετινίμπης στους μεταφορείς φαρμάκων

In vitro, η μιρδαμετινίμπη και το M15 δεν αναστέλλουν τους μεταφορείς πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ή MATE2K.

In vitro, το M22 δεν αναστέλλει τους μεταφορείς P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ή MATE2K. Με βάση *in vitro* μελέτες, το M22 αναστέλλει τους BCRP, OATP1B1 και OATP2B1, ωστόσο, η κλινική συνάφεια αυτών των επιδράσεων δεν μπορεί να καθοριστεί, λόγω αβεβαιοτήτων σχετικά με τις μέγιστες συγκεντρώσεις του M22 στο πλάσμα και τη δέσμευσή του με τις πρωτεΐνες.

Με βάση *in vitro* μελέτες, η μιρδαμετινίμπη είναι ένα υπόστρωμα για τους μεταφορείς BCRP και P-gp, και το M15 είναι ένα υπόστρωμα για την BCRP, ωστόσο είναι απίθανο να έχουν κλινική σημασία.

Αποβολή

Σε υγιείς ενήλικες, μετά από εφάπαξ δόση 4 mg ραδιοσημασμένης μιρδαμετινίμπης, το 68% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα (0,7% αμετάβλητη), ενώ το 27% ανακτήθηκε στα κόπρανα (8,7% αμετάβλητη στα ούρα και τα κόπρανα). Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι 28 ώρες. Η φαινομενική συστηματική κάθαρση (CL/F) είναι 6,34 L/h.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στη μιρδαμετινίμπη, όπως μετρήθηκε μέσω C_{max} και $AUC_{0-\infty}$, αυξήθηκε γενικά δοσοαναλογικά στο εύρος από 1 mg QD/BID έως 30 mg BID. Μια γραμμική σχέση μεταξύ δόσης και έκθεσης επιβεβαιώθηκε με φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού στο δοσολογικό εύρος από 1 mg έως 20 mg μιρδαμετινίμπη BID. Ο μέσος λόγος συσσώρευσης κυμάνθηκε από 1,1 έως 1,9 στα επίπεδα δόσης από 1 έως 30 mg.

Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης σε ασθενείς με NF1-PN επιτυγχάνονται κατά μέσο όρο περίπου 6 ημέρες μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η ηλικία (2 έως 86 ετών), το φύλο και η φυλή (72% λευκοί, 11% μαύροι ή Αφροαμερικανοί και 12% Ασιάτες) δεν επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μιρδαμετινίμπης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD).

Οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ενδεικτική ήπιας ή μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες με μιρδαμετινίμη. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποδηλώνει ότι η ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (όπως εκτιμάται από την κάθαρση κρεατινίνης) δεν επηρεάζει την έκθεση στη μιρδαμετινίμη.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν υποδεικνύουν σημαντικές επιδράσεις στην έκθεση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φαρμακοκινητικό προφίλ στα παιδιά είναι παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας.

Γονοτοξικότητα/Καρκινογένεση

Η μιρδαμετινίμη δεν ήταν γονοτοξική σε μια δοκιμασία βακτηριακής αντίστροφης μετάλλαξης (Ames) ή σε μια *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα λευκοκύτταρα, αλλά έδωσε αμφίβολα αποτελέσματα στη μελέτη μικροπυρήνων *in vivo* και στη μελέτη χρωμοσωμικών ανωμαλιών *in vivo* σε αρουραίους. Ο κίνδυνος γονοτοξικότητας στον άνθρωπο δεν μπορούσε να αποκλειστεί στο κλινικό εύρος έκθεσης.

Η μιρδαμετινίμη δεν ήταν καρκινογόνος σε διαγονιδιακά ποντίκια σε δόση 5 mg/kg/ημέρα (3 φορές την ανθρώπινη έκθεση). Δεδομένου ότι ο κίνδυνος γονοτοξικότητας στους ανθρώπους δεν μπορούσε να αποκλειστεί στην κλινική έκθεση και η μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών διεξήχθη σε εκθέσεις κάτω από την κλινική έκθεση, ο κίνδυνος καρκινογένεσης δεν μπορούσε να αποκλειστεί.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από στόματος δόσεων που διεξήχθησαν για έως και 3 μήνες σε αρουραίους και σκύλους, οι κύριες τοξικότητες λόγω αναστολής του MEK παρατηρήθηκαν στο δέρμα και το γαστρεντερικό σύστημα σε δόσεις κάτω από την ανθρώπινη έκθεση. Στη μελέτη διάρκειας 3 μηνών σε αρουραίους με μιρδαμετινίμη, σε δόσεις περίπου ισοδύναμες με την ανθρώπινη έκθεση, οι αρουραίοι παρουσίασαν δυσπλασία στην μηριαία επιφυσιακή πλάκα αύξησης, μεταφυσιακή υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών των μακρών οστών και μεταφυσιακή πάχυνση των οστικών δοκίδων των μακρών οστών. Οι αρσενικοί αρουραίοι ήταν πιο ευαίσθητοι σε αυτές τις επιδράσεις. Αυτές οι οστικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε άλλα είδη (σκύλους, πιθήκους ή ποντίκια). Η αναστρεψιμότητα της δυσπλασίας στην επιφυσιακή πλάκα αύξησης δεν αξιολογήθηκε. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν συστηματική ανοργανοποίηση και οφθαλμικά ευρήματα (θολερότητες του κερατοειδούς και ατροφία ή αραίωση του επιθηλίου του κερατοειδούς) σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε δόσεις κάτω από την ανθρώπινη έκθεση.

Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (αρουραίοι) και της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης (αρουραίοι, ποντίκια και σκύλοι) παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις παρόμοιες με την κλινική έκθεση. Σε μια μελέτη διάρκειας 2 εβδομάδων σε πιθήκους cynomolgus, παρατηρήθηκε τοξικότητα στη χοληδόχο κύστη σε εκθέσεις > 2,5 φορές την ανθρώπινη έκθεση.

Επιδράσεις στο ΚΝΣ παρατηρήθηκαν σε σκύλους στη μελέτη διάρκειας 3 μηνών σε εκθέσεις περίπου 1,5 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση. Αυτές οι επιδράσεις στους σκύλους, συμπεριλαμβανομένων της διαταραγμένης ισορροπίας και του τρόμου, ήταν αναστρέψιμες και δεν υπήρχε μικροσκοπική συσχέτιση.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η μιρδαμετινίμη σε δόση έως 1,0 mg/kg/ημέρα (περίπου ισοδύναμη με την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC) δεν επηρέασε την απόδοση του ζευγαρώματος ή τη γονιμότητα και στα δύο φύλα. Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 3 μηνών σε αρουραίους, η μιρδαμετινίμη προκάλεσε μείωση του βάρους των ωοθηκών και αύξηση των ωοθυλακικών κύστεων, συσχετιζόμενη με μείωση του αριθμού των ωχρών σωματίων σε δόσεις $\geq 0,3$ mg/kg/ημέρα (0,5 φορές την ανθρώπινη έκθεση), καθώς και υποκυτταροβρίθεια στους όρχεις και μείωση του βάρους των επιδιδυμίδων σε δόση 1 mg/kg/ημέρα (2,1 φορές την ανθρώπινη έκθεση).

Σε προκαταρκτικές μελέτες εμβρυϊκής αναπτυξιακής τοξικότητας σε εγκύους αρουραίους και κουνέλια, η από στόματος χορήγηση μιρδαμετινίμης προκάλεσε απώλεια μετά την εμφύτευση (πρώιμες και όψιμες απορροφήσεις) και μειωμένο σωματικό βάρος του εμβρύου σε εκθέσεις χαμηλότερες από τις ανθρώπινες εκθέσεις στη συνιστώμενη δόση. Στην προκαταρκτική μελέτη σε αρουραίους, ένα μόνο έμβρυο παρουσίασε δυσπλασίες των άκρων σε δόσεις 3,6 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Δεν έχουν διεξαχθεί οριστικές μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης και προγεννητικής/μεταγεννητικής ανάπτυξης με τη μιρδαμετινίμη.

Φωτοτοξικότητα

Η μιρδαμετινίμη παρουσίασε αμφίβολα αποτελέσματα σε μια δοκιμασία φωτοτοξικότητας *in vitro* σε ινοβλάστες ποντικού, σε συγκεντρώσεις σημαντικά υψηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις, ενώ δεν παρέμεινε στο δέρμα ή στους οφθαλμούς των αρουραίων, υποδεικνύοντας ότι υπάρχει χαμηλός κίνδυνος φωτοτοξικότητας για τους ασθενείς που λαμβάνουν μιρδαμετινίμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Νατριούχος κροσκαρμελόζη (E468)
Σουκραλόζη (E955)
Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Γεύση σταφυλιού

Υγρό αποξηραμένης γλυκόζης
Φυσική γεύση
Τροποποιημένο άμυλο αραβοσίτου (E1422)
Τριακετίνη (E1518)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια
Έξι ώρες μετά τη διασπορά του(των) δισκίου(ων) σε νερό.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), ασφαλισμένη με πάμα ασφαλείας για παιδιά και επαγωγική σφράγιση με ταινία αλουμινίου. Οι φιάλες περιέχουν κομμάτι βαμβακιού σε ρολό.

Ένα κουτί περιέχει μία φιάλη των 42 ή 84 διασπειρόμενων δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Παρασκευή του πόσιμου εναιωρήματος

Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να διασπείρουν πλήρως τον συνταγογραφούμενο αριθμό διασπειρόμενων δισκίων σε μια μικρή ποσότητα πόσιμου νερού (περίπου 5 έως 10 mL) μέσα σε ένα δοσομετρικό κύπελλο, εάν η δόση χορηγείται ως πόσιμο εναιώρημα. Το υγρό θα πρέπει να αναδεύεται απαλά μέχρι να μην υπάρχουν σβώλοι και να χορηγείται από στόματος. Εναλλακτικά, το υγρό μπορεί να αναρροφηθεί σε σύριγγα για χορήγηση από στόματος και να χορηγηθεί.

Χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος μέσω δοσομετρικού κυπέλλου

Μετά την κατάποση του εναιωρήματος από το δοσομετρικό κύπελλο ή τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος, το δοσομετρικό κύπελλο (ή η σύριγγα) θα πρέπει να ξεπλένεται με μια επιπλέον μικρή ποσότητα πόσιμου νερού (περίπου 5 έως 10 mL) και να χορηγείται ώστε να διασφαλίζεται η λήψη της πλήρους δόσης. Η δόση πρέπει να παρασκευάζεται μόνο με νερό.

Χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος μέσω εντερικού σωλήνα σίτισης

Σε περίπτωση χορήγησης μέσω εντερικού σωλήνα σίτισης, ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να επιλέξει τον κατάλληλο γαστρικό ή ρινογαστρικό σωλήνα (τουλάχιστον 8 French) που κυκλοφορεί στο εμπόριο. Οι εντερικοί σωλήνες σίτισης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και πολυουρεθάνη (PUR) έχει αποδειχθεί ότι είναι συμβατοί με το πόσιμο εναιώρημα. Το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να αναρροφάται στη σύριγγα μετά τη διασπορά σε 5-10 mL νερού όπως περιγράφεται παραπάνω και να ενίεται σε έναν εντερικό σωλήνα σίτισης με τη σύριγγα τοποθετημένη οριζόντια. Μετά τη χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος, αναρροφήστε άλλα 5-10 mL νερού στη σύριγγα και προωθήστε τα μέσω του σωλήνα σίτισης για να διασφαλιστεί ότι οποιαδήποτε υπολειπόμενη ποσότητα του φαρμάκου χορηγείται στον ασθενή.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Αμστερνταμ
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1950/001

EU/1/25/1950/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Mias Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House
Strand Road, Portmarnock, D13 WC83
Ιρλανδία

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Γερμανία

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Γαλλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα 1: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μιρδαμετινίμης στη θεραπεία των συμπτωματικών, ανεγχείρητων πλεξοειδών νευροϊνωμάτων (PN) σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) ηλικίας 2 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει μια επικαιροποιημένη ανάλυση της μελέτης MEK-NF-201, με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 22 Δεκεμβρίου 2028, η οποία θα παρέχει επιπλέον παρακολούθηση διάρκειας 5 ετών.	Ιούνιος 2029
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Για την επιβεβαίωση της μακροχρόνιας ασφάλειας της μιρδαμετινίμης στη θεραπεία των συμπτωματικών, ανεγχείρητων πλεξοειδών νευροϊνωμάτων (PN) σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) ηλικίας 2 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει μια μελέτη (και να υποβάλει τα αποτελέσματά της) σε ασθενείς με NF1 στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί τουλάχιστον μία δόση μιρδαμετινίμης και οι οποίοι είναι ηλικίας 2 ετών και άνω κατά την έναρξη της θεραπείας με μιρδαμετινίμη.	Αύγουστος 2033

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΨΑΚΙΑ 1 MG ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ezmecky 1 mg σκληρά καψάκια
μιρδαμετινίμνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1 mg μιρδαμετινίμνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια
42 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα καψάκια.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Άμστερνταμ
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1950/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ezmekly 1 mg καψάκιο

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΨΑΚΙΑ 1MG ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ezmeckly 1 mg καψάκια
μυρδαμετινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 1 mg μυρδαμετινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Καψάκια
42 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα καψάκια.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1950/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΨΑΚΙΑ 2 MG ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ezmekly 2 mg σκληρά καψάκια
μιρδαμετινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 2 mg μιρδαμετινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια
42 σκληρά καψάκια
84 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα καψάκια.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Άμστερνταμ
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1950/004 42 σκληρά καψάκια
EU/1/25/1950/005 84 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ezmecky 2 mg καψάκιο

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΨΑΚΙΑ 2 MG ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ezmecky 2 mg καψάκια
μυρδαμετινίμνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 2 mg μυρδαμετινίμνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Καψάκια
42 καψάκια
84 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα καψάκια.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1950/004 42 καψάκια

EU/1/25/1950/005 84 καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΔΙΑΣΠΕΙΡΟΜΕΝΑ ΔΙΣΚΙΑ 1MG ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ezmekly 1 mg διασπειρόμενα δισκία
μυρδαμετινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 1 mg μυρδαμετινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπειρόμενο δισκίο
42 διασπειρόμενα δισκία
84 διασπειρόμενα δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Να καταπίνεται ολόκληρο ή να διασπείρεται σε νερό.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Άμστερνταμ
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1950/001 42 διασπειρόμενα δισκία
EU/1/25/1950/002 84 διασπειρόμενα δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ezmekly 1 mg διασπειρόμενα δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΔΙΑΣΠΕΙΡΟΜΕΝΑ ΔΙΣΚΙΑ 1MG ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ezmekly 1 mg διασπειρόμενα δισκία
μυρδαμετινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 1 mg μυρδαμετινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπειρόμενο δισκίο
42 διασπειρόμενα δισκία
84 διασπειρόμενα δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Να καταπίνεται ολόκληρο ή να διασπείρεται σε νερό.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1950/001 42 διασπειρόμενα δισκία
EU/1/25/1950/002 84 διασπειρόμενα δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ezmeckly 1 mg σκληρά καψάκια

Ezmeckly 2 mg σκληρά καψάκια

μυρδαμετινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε (ή αρχίσει το παιδί σας να παίρνει) αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ezmeckly και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε (ή να γνωρίζει το παιδί σας) πριν πάρετε το Ezmeckly
3. Πώς να πάρετε το Ezmeckly
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ezmeckly
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ezmeckly και ποια είναι η χρήση του

Το Ezmeckly περιέχει τη δραστική ουσία μυρδαμετινίμπη και είναι ένας αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνο (MEK).

Το Ezmeckly χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των πλεξοειδών νευροϊνωμάτων σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας από 2 ετών και άνω με μια γενετική πάθηση που ονομάζεται νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1).

Τα άτομα με NF1 φέρουν μια μετάλλαξη (αλλαγή) στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη νευροϊνωμίνη. Αυτό οδηγεί σε απώλεια αυτής της πρωτεΐνης, η οποία επιτρέπει την ανάπτυξη όγκων στα νεύρα του οργανισμού. Το Ezmeckly δρα αναστέλλοντας ορισμένες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη αυτών των καρκινικών κυττάρων, τα οποία αναμένεται να συρρικνωθούν.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Ezmeckly ή τον λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε (ή να γνωρίζει το παιδί σας) πριν πάρετε το Ezmeckly

Μη πάρετε το Ezmeckly

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μυρδαμετινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Ezmekly ή εάν σας συμβούν (ή συμβούν στο παιδί σας) τα ακόλουθα ενώ παίρνετε (παίρνει) το Ezmekly. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία προσωρινά ή οριστικά:

- **Οφθαλμικά προβλήματα**

Το Ezmekly μπορεί να προκαλέσει οφθαλμικά προβλήματα που μπορεί να οδηγήσουν σε τύφλωση (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Ένας γιατρός (ειδικός οφθαλμίατρος) θα πρέπει να ελέγξει την όρασή σας (την όραση του παιδιού σας) πριν και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε θάμβο οράσεως ή οποιεσδήποτε άλλες αλλαγές στην όρασή σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- **Καρδιακά προβλήματα**

Το Ezmekly μπορεί να μειώσει την ποσότητα αίματος που αντλείται από την καρδιά σας (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Στις κλινικές μελέτες του Ezmekly στη συνιστώμενη δόση, δεν προκάλεσε συμπτώματα, ωστόσο μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αισθάνεστε κουρασμένοι. Ο γιατρός σας θα ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί η καρδιά σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Ezmekly.

- **Δερματικό εξάνθημα**

Τα δερματικά εξανθήματα είναι πολύ συχνά με το Ezmekly και μπορεί επίσης να γίνουν σοβαρά. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα, το οποίο μπορεί να έχει εξογκώματα ή να μοιάζει με ακμή (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει οδηγίες για την αντιμετώπιση του δερματικού εξανθήματος, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας (π.χ. με κρέμα).

- **Κύηση**

Το Ezmekly δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εσείς ή η σύντροφός σας μείνετε/μείνει έγκυος ενώ παίρνετε/παίρνει αυτό το φάρμακο. Δείτε την παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα» παρακάτω.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών

Μην χορηγείτε το Ezmekly σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ezmekly

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων, ενώ λαμβάνετε το Ezmekly.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Ezmekly δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας.

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Εσείς ή η σύντροφός σας δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιήσετε αποτελεσματική αντισύλληψη. Βλ. «Πληροφορίες αντισύλληψης για γυναίκες και άνδρες» παρακάτω.

Εάν εσείς ή η σύντροφός σας μείνετε/μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Αντισύλληψη – πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες

Εάν είστε γυναίκα και μπορείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Εάν είστε άνδρας και η σύντροφός σας μπορεί να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση. Δεν είναι γνωστό εάν το Ezmekly μειώνει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή η σύντροφός σας παίρνετε ορμονικά αντισυλληπτικά, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει τη χρήση μιας δεύτερης μορφής αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικά).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Ezmekly περνά στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Μη θηλάζετε εάν παίρνετε Ezmekly και για μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Ezmekly.

Γονιμότητα (ικανότητα τεκνοποίησης)

Το Ezmekly μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα στις γυναίκες και στους άνδρες. Θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Ezmekly μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων της κόπωσης (αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας) και του θάμβου οράσεως (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»), οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε κόπωση ή εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας (όπως θάμβο οράσεως).

Το Ezmekly περιέχει νάτριο

Κάθε καψάκιο περιέχει λιγότερο από 23 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Ezmekly

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς (ή το παιδί σας) με βάση το ύψος και το βάρος σας. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 8 mg την ημέρα (4 mg κάθε 12 ώρες). Ο γιατρός θα σας πει πόσα καψάκια Ezmekly πρέπει να πάρετε.

Πώς να το πάρετε

- Πάρτε το Ezmekly από στόματος δύο φορές την ημέρα, με περίπου 12 ώρες διαφορά. Θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο κάθε μέρα για 21 ημέρες και στη συνέχεια να σταματήσετε να το παίρνετε για 7 ημέρες. Κάθε περίοδος 28 ημερών ονομάζεται κύκλος θεραπείας.
- Να λαμβάνετε το Ezmekly με ή χωρίς τροφή.
- Να καταπίνεται τα καψάκια ολόκληρο με νερό.
- Μην μασάτε, σπάτε ή ανοίγετε τα καψάκια.
- Μπορείτε να συνεχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο σε κύκλους θεραπείας έως ότου η νόσος σας επιδεινωθεί ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταστούν μη αποδεκτές. Εάν παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία προσωρινά ή οριστικά (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- Το Ezmekly διατίθεται επίσης ως διασπειρόμενο δισκίο. Ο γιατρός σας θα καθορίσει ποιο σκεύασμα είναι κατάλληλο για εσάς.

Εάν εσείς (ή το παιδί σας) κάνετε εμετό μετά τη λήψη του Ezmekly

Εάν κάνετε εμετό οποιαδήποτε στιγμή μετά τη λήψη του Ezmekly, μην πάρετε επιπλέον δόση. Πάρτε την επόμενη δόση την κανονική ώρα.

Εάν πάρετε (ή το παιδί σας πάρει) μεγαλύτερη δόση Ezmekly από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ezmekly από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε (ή το παιδί σας ξεχάσει να πάρει) το Ezmekly

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση Ezmekly, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και, στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση την κανονική ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσατε να παίρνετε (ή το παιδί σας σταματήσει να παίρνει) το Ezmekly

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Ezmekly εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας, καθώς μπορεί να επιδεινωθεί η κατάστασή σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία με το Ezmekly έως ότου τα συμπτώματά σας βελτιωθούν ή/και να μειώσει τη δόση που λαμβάνετε (βλ. Παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε»).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**Οφθαλμικά προβλήματα** (συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Το Ezmekly μπορεί να προκαλέσει οφθαλμικά προβλήματα σε ενήλικες και παιδιά. Ορισμένα από αυτά τα οφθαλμικά προβλήματα μπορεί να οδηγήσουν σε απόφραξη της φλέβας που παροχετεύει τον οφθαλμό [απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς ή αποκόλληση διαφόρων στρώσεων του οφθαλμού (αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς)]. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε θάμβο οράσεως ή οποιεσδήποτε άλλες αλλαγές στην όρασή σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ή να σας στείλει σε έναν ειδικό, εάν αναπτύξετε συμπτώματα που περιλαμβάνουν:

- θάμβος οράσεως
- άλλες αλλαγές στην όρασή σας (όπως μειωμένη όραση, χρωματιστές κουκκίδες στην όρασή σας)

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ενήλικες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 άτομα στα 10):

- δερματικό εξάνθημα με μια επίπεδη αποχρωματισμένη περιοχή ή διογκωμένα εξογκώματα που μοιάζουν με ακμή (δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή)
- διάρροια
- αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα, ενός ενζύμου που βρίσκεται κυρίως στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τους σκελετικούς μύες
- αίσθημα ναυτίας (ναυτία)
- έμετος
- πόνος στους μύες ή στα οστά
- αίσθημα κόπωσης, αδυναμίας ή έλλειψης ενέργειας (κόπωση)
- άλγος στο στομάχι (κοιλιά)
- δυσκοιλιότητα
- εξάνθημα
- κεφαλαλγία
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, όπως φαίνεται από τις εξετάσεις αίματος
- πρήξιμο στα χέρια ή στα πόδια (οίδημα περιφερικό)
- μείωση της ποσότητας αίματος που αντλεί η καρδιά (μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας)
- ξηροδερμία
- φαγούρα
- απώλεια ή αραιώση τριχών (αλωπεκία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που βοηθά στην καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- στοματικές πληγές (στοματίτιδα)
- ξηροστομία
- λοίμωξη γύρω από τα νύχια (παρωνυχία)
- ξηρό ή κνησμώδες δερματικό εξάνθημα (έκζεμα)
- αλλαγές στο χρώμα των τριχών
- αλλαγές στην υφή των τριχών

Παιδιατρικοί ασθενείς

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 άτομα στα 10):

- αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα, ενός ενζύμου που βρίσκεται κυρίως στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τους σκελετικούς μύες
- διάρροια
- δερματικό εξάνθημα με μια επίπεδη αποχρωματισμένη περιοχή ή διογκωμένα εξογκώματα που μοιάζουν με ακμή (δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή)
- πόνος στους μύες ή στα οστά
- άλγος στο στομάχι (κοιλιά)
- αίσθημα ναυτίας (ναυτία)
- έμετος
- μείωση της ποσότητας αίματος που αντλεί η καρδιά (μειωμένο κλάσμα εξώθησης)
- κεφαλαλγία
- εξάνθημα
- λοίμωξη γύρω από τα νύχια (παρωνυχία)
- χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που βοηθά στην καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- στοματικές πληγές (στοματίτιδα)
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, όπως φαίνεται από τις εξετάσεις αίματος

- ξηροδερμία
- απώλεια ή αραιώση τριχών (αλωπεκία)
- ξηρό ή κνησμώδες δερματικό εξάνθημα (έκζεμα)
- φαγούρα
- αλλαγές στο χρώμα των τριχών
- αίσθημα κούρασης, αδυναμίας ή έλλειψης ενέργειας (κόπωση)
- δυσκοιλιότητα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)::

- αλλαγές στην υφή των τριχών
- πρήξιμο στα χέρια ή στα πόδια (οίδημα περιφερικό)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).^{*} Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ezmekly

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ezmekly

Η δραστική ουσία είναι η μιρδαμετινίμη.

Ezmekly 1 mg σκληρά καψάκια
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 1 mg μιρδαμετινίμη.

Ezmekly 2 mg σκληρά καψάκια
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 2 mg μιρδαμετινίμη.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Νατριούχος κροσκαρμελόζη (E468) (βλ. παράγραφο 2 «Το Ezmekly περιέχει νάτριο»)

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη (E441)

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E172)

Χρωστική Brilliant Blue (E133)

Μελάνι εκτύπωσης

Υδροξειδίο του καλίου (E525)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Κεκαθαρμένο ύδωρ

Κόμμεα λάκκας (E904)

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Εμφάνιση του Ezmekly και περιεχόμενα της συσκευασίας

Ezmekly 1 mg σκληρά καψάκια

Καψάκιο αποτελούμενο από αδιαφανές σώμα ανοιχτού πράσινου χρώματος και κάλυμμα με την ένδειξη «MIR 1 mg» τυπωμένη με λευκό μελάνι στο κάλυμμα.

Ezmekly 2 mg σκληρά καψάκια

Καψάκιο αποτελούμενο από λευκό αδιαφανές σώμα και μπλε-πράσινο αδιαφανές κάλυμμα με την ένδειξη «MIR 2 mg» τυπωμένη με λευκό μελάνι στο κάλυμμα.

Το Ezmekly είναι συσκευασμένο σε πλαστικές φιάλες, ασφαλισμένες με πώμα ασφαλείας για παιδιά και επαγωγικές σφραγίσεις με ταινία αλουμινίου.

Το Ezmekly 1 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει μία φιάλη των 42 καψακίων.

Το Ezmekly 2 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει μία φιάλη των 42 ή 84 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Άμστερνταμ

Ολλανδία

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt

Γερμανία

Patheon France

40 Boulevard De Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Γαλλία

Παρασκευαστής

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83

Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

<https://www.ema.europa.eu>

<----->

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ezmeckly 1 mg διασπειρόμενα δισκία μυρδαμετινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε (ή αρχίσει το παιδί σας να παίρνει) αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας (ή το παιδί σας). Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ezmeckly και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε (ή να γνωρίζει το παιδί σας) πριν πάρετε το Ezmeckly
3. Πώς να πάρετε το Ezmeckly
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ezmeckly
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ezmeckly και ποια είναι η χρήση του

Το Ezmeckly περιέχει τη δραστική ουσία μυρδαμετινίμη και είναι ένας αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνο (MEK).

Το Ezmeckly χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των πλεξοειδών νευροϊνωμάτων σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας από 2 ετών και άνω με μια γενετική πάθηση που ονομάζεται νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1).

Τα άτομα με NF1 φέρουν μια μετάλλαξη (αλλαγή) στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη νευροϊνωμίνη. Αυτό οδηγεί στην απώλεια αυτής της πρωτεΐνης, η οποία επιτρέπει στους όγκους να αναπτυχθούν στα νεύρα του οργανισμού. Το Ezmeckly δρα αναστέλλοντας ορισμένες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη αυτών των καρκινικών κυττάρων, τα οποία αναμένεται να συρρικνωθούν.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Ezmeckly ή τον λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε (ή να γνωρίζει το παιδί σας) πριν πάρετε το Ezmeckly

Μη πάρετε το Ezmeckly

σε περίπτωση αλλεργίας στη μυρδαμετινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Ezmekly ή εάν σας συμβούν (ή συμβούν στο παιδί σας) τα ακόλουθα ενώ παίρνετε (παίρνει) το Ezmekly. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία προσωρινά ή οριστικά:

Οφθαλμικά προβλήματα

Το Ezmekly μπορεί να προκαλέσει οφθαλμικά προβλήματα που μπορεί να οδηγήσουν σε τύφλωση (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Ένας γιατρός (ειδικός οφθαλμίατρος) θα πρέπει να ελέγξει την όρασή σας (την όραση του παιδιού σας) πριν και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε θάμβο οράσεως ή οποιεσδήποτε άλλες αλλαγές στην όρασή σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Καρδιακά προβλήματα

Το Ezmekly μπορεί να μειώσει την ποσότητα αίματος που αντλείται από την καρδιά σας (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Στις κλινικές μελέτες του Ezmekly στη συνιστώμενη δόση, δεν προκάλεσε συμπτώματα, ωστόσο μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αισθάνεστε κουρασμένοι. Ο γιατρός σας θα ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί η καρδιά σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Ezmekly.

Δερματικό εξάνθημα

Τα δερματικά εξανθήματα είναι πολύ συχνά με το Ezmekly και μπορεί επίσης να γίνουν σοβαρά. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα, το οποίο μπορεί να έχει εξογκώματα ή να μοιάζει με ακμή (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει οδηγίες για την αντιμετώπιση του δερματικού εξανθήματος, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας (π.χ. με κρέμα).

Κύηση

Το Ezmekly δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εσείς ή η σύντροφός σας μείνετε/μείνει έγκυος ενώ παίρνετε/παίρνει αυτό το φάρμακο. Δείτε την παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα» παρακάτω.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών

Μην χορηγείτε το Ezmekly σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ezmekly

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (ή το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει) άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων, ενώ λαμβάνετε το Ezmekly.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Ezmekly δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας.

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Εσείς ή η σύντροφός σας δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιήσετε αποτελεσματική αντισύλληψη. Βλ. «Πληροφορίες αντισύλληψης για γυναίκες και άνδρες» παρακάτω.

Εάν εσείς ή η σύντροφός σας μείνετε/μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Αντισύλληψη – πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες

Εάν είστε γυναίκα και μπορείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Εάν είστε άνδρας και η σύντροφός σας μπορεί να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση. Δεν είναι γνωστό εάν το Ezmekly μειώνει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή η σύντροφός σας παίρνετε ορμονικά αντισυλληπτικά, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει τη χρήση μιας δεύτερης μορφής αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικά).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Ezmekly περνά στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Μη θηλάζετε εάν παίρνετε Ezmekly και για μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Ezmekly.

Γονιμότητα (ικανότητα τεκνοποίησης)

Το Ezmekly μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα στις γυναίκες και στους άνδρες. Θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Ezmekly μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων της κόπωσης (αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας) και του θάμβου οράσεως (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»), οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε κόπωση ή εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας (όπως θάμβο οράσεως).

Το Ezmekly περιέχει νάτριο

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει λιγότερο από 23 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Ezmekly

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς (ή το παιδί σας) με βάση το ύψος και το βάρος σας. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 8 mg την ημέρα (4 mg κάθε 12 ώρες). Ο γιατρός θα σας πει πόσα δισκία Ezmekly πρέπει να πάρετε.

Πώς να το πάρετε

- Πάρτε το Ezmekly από στόματος δύο φορές την ημέρα, με περίπου 12 ώρες διαφορά. Θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο κάθε μέρα για 21 ημέρες και στη συνέχεια να σταματήσετε να το παίρνετε για 7 ημέρες. Κάθε περίοδος 28 ημερών ονομάζεται κύκλος θεραπείας.
- Να λαμβάνετε το Ezmekly με ή χωρίς τροφή.
- Μπορείτε να συνεχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο σε κύκλους θεραπείας έως ότου η νόσος σας επιδεινωθεί ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταστούν μη αποδεκτές. Εάν παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία προσωρινά ή οριστικά (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Τα διασπειρόμενα δισκία μπορούν:

- 1) Να καταποθούν ολόκληρα με πόσιμο νερό. Μη σπάτε τα δισκία.

Η

- 2) Να διασπαρούν σε πόσιμο νερό. Για τη διασπορά του δισκίου ακολουθήστε αυτές τις οδηγίες:
- α) Για την παρασκευή και τη χορήγηση του φαρμάκου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα δοσομετρικό κύπελλο (και μια σύριγγα των 10 mL, εάν είναι απαραίτητο), που παρέχεται από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
 - β) Πραγματοποιήστε διασπορά του συνταγογραφούμενου αριθμού διασπειρόμενων δισκίων σε μια μικρή ποσότητα (περίπου 5-10 mL) πόσιμου νερού στο δοσομετρικό κύπελλο.
 - γ) Περιδινήστε απαλά ώστε να μην παραμείνουν σβώλοι. Φροντίστε να μην χυθεί καθόλου φάρμακο. Το φάρμακο θα είναι λευκό και θολό.
 - δ) Χορηγήστε το προετοιμασμένο φάρμακο από το στόμα. Εναλλακτικά, το φάρμακο μπορεί να αναρροφηθεί από το δοσομετρικό κύπελλο σε μια σύριγγα και να χορηγηθεί.
 - ε) Μετά την κατάποση του εναιωρήματος, μπορεί να παραμείνει κάποια ποσότητα φαρμάκου (υπόλειμμα) μέσα στο δοσομετρικό κύπελλο ή στη σύριγγα, το οποίο είναι δύσκολο να φανεί.
 - στ) Ξεπλύνετε το δοχείο με μια επιπλέον μικρή ποσότητα (περίπου 5-10 mL) πόσιμου νερού και χορηγήστε.
 - ζ) Για τη διασπορά του διασπειρόμενου δισκίου θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο νερό.

Η

- 3) Να χορηγηθούν μέσω σωλήνα σίτισης
- α) Πάντα να μιλάτε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χορηγήσετε το εναιώρημα Ezmekly μέσω σωλήνα σίτισης. Ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας θα πρέπει να σας δείξουν πώς να χορηγείτε το εναιώρημα Ezmekly μέσω σωλήνα σίτισης.
 - β) Το εναιώρημα Ezmekly μπορεί να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού (NG) ή γαστρικού (G) σωλήνα σίτισης μεγέθους 8 French ή μεγαλύτερου.
 - γ) Χρησιμοποιείτε μόνο σωλήνες σίτισης κατασκευασμένους από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή πολυουρεθάνη (PUR).
 - δ) Μπορεί να χρειαστείτε έναν προσαρμογέα ENFIT για να συνδέσετε τη σύριγγα με τον σωλήνα σίτισης.
 - ε) Ακολουθήστε τα παραπάνω βήματα για να διασπείρετε το δισκίο σωστά.
 - στ) Μετά τη διασπορά του δισκίου σε 5-10 mL νερού, το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να αναρροφηθεί από το δοσομετρικό κύπελλο σε μια σύριγγα.
 - ζ) Σπρώξτε αργά το εναιώρημα στον σωλήνα σίτισης, κρατώντας τη σύριγγα σε οριζόντια θέση.
 - η) Χρησιμοποιήστε άλλα 5-10 mL νερού για να ξεπλύνετε το κύπελλο, τραβήξτε το υγρό ξέπλυσσης στη σύριγγα, και στη συνέχεια σπρώξτε το αργά μέσω του σωλήνα σίτισης.
 - θ) Εκπλύνετε τον σωλήνα σίτισης σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή αμέσως πριν και μετά τη χορήγηση του εναιωρήματος Ezmekly.

Εάν εσείς (ή το παιδί σας) κάνετε εμετό μετά τη λήψη του Ezmekly

Εάν κάνετε εμετό οποιαδήποτε στιγμή μετά τη λήψη του Ezmekly, μην πάρετε επιπλέον δόση. Πάρτε την επόμενη δόση την κανονική ώρα.

Εάν πάρετε (ή το παιδί σας πάρει) μεγαλύτερη δόση Ezmekly από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ezmekly από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε (ή το παιδί σας ξεχάσει να πάρει) το Ezmekly

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση Ezmekly, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και, στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση την κανονική ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσατε να παίρνετε (ή το παιδί σας σταματήσει να παίρνει) το Ezmekly

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Ezmekly εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας, καθώς μπορεί να επιδεινωθεί η κατάστασή σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία με το Ezmekly έως ότου τα συμπτώματά σας βελτιωθούν ή/και να μειώσει τη δόση που λαμβάνετε (βλ. Παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε»).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οφθαλμικά προβλήματα (συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Το Ezmekly μπορεί να προκαλέσει οφθαλμικά προβλήματα σε ενήλικες και παιδιά. Ορισμένα από αυτά τα οφθαλμικά προβλήματα μπορεί να οδηγήσουν σε απόφραξη της φλέβας που παροχετεύει τον οφθαλμό [απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς ή αποκόλληση διαφόρων στρώσεων του οφθαλμού (αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς)]. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε θάμβο οράσεως ή οποιεσδήποτε άλλες αλλαγές στην όρασή σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ή να σας στείλει σε έναν ειδικό, εάν αναπτύξετε συμπτώματα που περιλαμβάνουν:

- θάμβος οράσεως
- άλλες αλλαγές στην όρασή σας (όπως μειωμένη όραση, χρωματιστές κουκκίδες στην όρασή σας)

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ενήλικες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 άτομα στα 10):

- δερματικό εξάνθημα με μια επίπεδη αποχρωματισμένη περιοχή ή διογκωμένα εξογκώματα που μοιάζουν με ακμή (δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή)
- διάρροια
- αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα, ενός ενζύμου που βρίσκεται κυρίως στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τους σκελετικούς μύες
- αίσθημα ναυτίας (ναυτία)
- έμετος
- πόνος στους μύες ή στα οστά
- αίσθημα κούρασης, αδυναμίας ή έλλειψης ενέργειας (κόπωση)
- άλγος στο στομάχι (κοιλιά)
- δυσκοιλιότητα
- εξάνθημα
- κεφαλαλγία
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, όπως φαίνεται από τις εξετάσεις αίματος
- πρήξιμο στα χέρια ή στα πόδια (οίδημα περιφερικό)
- μείωση της ποσότητας αίματος που αντλεί η καρδιά (μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας)
- ξηροδερμία
- φαγούρα
- απώλεια ή αραιώση τριχών (αλωπεκία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που βοηθά στην καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- στοματικές πληγές (στοματίτιδα)
- ξηροστομία
- λοίμωξη γύρω από τα νύχια (παρωνυχία)
- ξηρό ή κνησμώδες δερματικό εξάνθημα (έκζεμα)
- αλλαγές στο χρώμα των τριχών
- αλλαγές στην υφή των τριχών

Παιδιατρικοί ασθενείς

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 άτομα στα 10):

- αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα, ενός ενζύμου που βρίσκεται κυρίως στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τους σκελετικούς μύες
- διάρροια
- δερματικό εξάνθημα με μια επίπεδη αποχρωματισμένη περιοχή ή διογκωμένα εξογκώματα που μοιάζουν με ακμή (δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή)
- πόνος στους μύες ή στα οστά
- άλγος στο στομάχι (κοιλιά)
- αίσθημα ναυτίας (ναυτία)
- έμετος
- μείωση της ποσότητας αίματος που αντλεί η καρδιά (μειωμένο κλάσμα εξώθησης)
- κεφαλαλγία
- εξάνθημα
- λοίμωξη γύρω από τα νύχια (παρωνυχία)
- χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που βοηθά στην καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- στοματικές πληγές (στοματίτιδα)
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, όπως φαίνεται από τις εξετάσεις αίματος
- ξηροδερμία
- απώλεια ή αραιώση τριχών (αλωπεκία)
- ξηρό ή κνησμώδες δερματικό εξάνθημα (έκζεμα)
- φαγούρα
- αλλαγές στο χρώμα των τριχών
- αίσθημα κόπωσης, αδυναμίας ή έλλειψης ενέργειας (κόπωση)
- δυσκοιλιότητα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αλλαγές στην υφή των τριχών
- πρήξιμο στα χέρια ή στα πόδια (οίδημα περιφερικό)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**.^{*} Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ezmekly

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Μετά τη διασπορά του(των) δισκίου(ων) σε νερό, το εναίωρημα παραμένει σταθερό για έως και 6 ώρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ezmekly

Η δραστική ουσία είναι η μινδαμετρίνη.

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 1 mg μινδαμετρίνη.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Νατριούχος κροσκαρμελόζη (E468) (βλ. παράγραφο 2 «Το Ezmekly περιέχει νάτριο»)

Σουκραλόζη (E955)

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Γεύση σταφυλιού:

Υγρό αποξηραμένης γλυκόζης

Φυσική γεύση

Τροποποιημένο άμυλο αραβοσίτου (E1422)

Τριακετίνη (E1518)

Εμφάνιση του Ezmekly και περιεχόμενα της συσκευασίας

Ezbekly 1 mg διασπειρόμενα δισκία

Οβάλ, λευκά έως υπόλευκα διασπειρόμενα δισκία μεγέθους 6 × 9 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «S» στη μία πλευρά.

Το Ezmekly είναι συσκευασμένο σε πλαστικές φιάλες, ασφαλισμένες με πώμα ασφαλείας για παιδιά και επαγωγικές σφραγίσεις με ταινία αλουμινίου. Οι φιάλες περιλαμβάνουν κομμάτι βαμβακιού σε ρολό.

Το Ezmekly 1 mg διασπειρόμενα δισκία διατίθεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει μία φιάλη των 42 ή 84 διασπειρόμενων δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Άμστερνταμ

Ολλανδία

Παρασκευαστής

Mias Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House
Strand Road, Portmarnock, D13 WC83
Ιρλανδία

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Γερμανία

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Γαλλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

<https://www.ema.europa.eu>

<----->